

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Translation

7

| | | |
|---|---|---|
| Applicant's or agent's file reference 21119P WO | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/EP00/07445 | International filing date (day/month/year) 01 August 2000 (01.08.00) | Priority date (day/month/year) 01 August 1999 (01.08.99) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC B01L 3/00 | | |
| Applicant FEBIT FERRARIUS BIOTECHNOLOGY GMBH | | |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 7 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

| | |
|--|--|
| Date of submission of the demand 31 January 2001 (31.01.01) | Date of completion of this report 21 November 2001 (21.11.2001) |
| Name and mailing address of the IPEA/EP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/07445

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages _____ 1-24 _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____ 1-32 _____, filed with the letter of 25 October 2001 (25.10.2001)
- ☒ the drawings:
 pages _____ 1/19-19/19 _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

Inter national application No.
PCT/EP 00/07445

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

| | | | |
|-------------------------------|--------|-------------------|-----|
| Novelty (N) | Claims | 1-6, 8-28, 30, 31 | YES |
| | Claims | 7, 29, 32 | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | | YES |
| | Claims | 1-32 | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-32 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

- (1) WO-A-93/22053
- (2) US-A-5 595 712

1. Publication (1) (cf. paragraphs 5 to 7) discloses microfluid reaction carriers (12, 14) (reference signs as per publication (1)) suitable for the synthesis of oligomers or polymers. They have a flow channel structure (16, 20) which has fluid supply channels (16) running parallel to one another in a first plane of the reaction carrier, fluid discharge channels (16) (on the right in Figures 5, 6, 7) running parallel to one another in a second plane of the reaction carrier, and connection channels (20, 20A, 20B and 22) connecting the latter, running perpendicular thereto and forming reaction areas, wherein fluid can be discharged from every reaction area whilst avoiding the respective other reaction areas.

Therefore, it is not possible to identify any differences between the microfluid reaction carriers disclosed in publication (1) and the subject matter of Claim 29. It follows that Claim 29 does not meet the requirements of PCT Article 33(2).

2. Independent method Claim 1 defines the use of the device known from publication (1) as per Claim 29 in conjunction with Claim 32 for the synthesis of oligomers or polymers. However, this is at least suggested already by publication (1), if not actually anticipated in a manner prejudicial to novelty (cf. (1), e.g. Example 9). Consequently, Claim 1 does not meet the requirements of PCT Article 33(3).
3. When publications (1) and (2) are considered together, the subject matter of Claim 3 is also rendered obvious. Publication (2) discloses microfluid reaction carriers in which the supply and discharge channels are arranged in parallel layers perpendicular to one another. Consequently, Claim 3 does not meet the requirements of PCT Article 33(3).
4. In the light of the cited publications, general technical knowledge and the optimisation measures immediately obvious therefrom in terms of adapting the method to respective requirements, independent Claims 6 to 10 (cf. Box VIII, point 4 of this report) and the dependent claims do not appear to contain any features which could be considered novel and inventive. Consequently, these claims do not meet the requirements of PCT Article 33(2) and (3).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

Internat l application No.
PCT/EP 00/07445

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

1. Contrary to PCT Rule 5.1(a)(iii), the description is not consistent with the claims.
2. It is assumed that on pages 3 and 5 "DE-A-19 924 327" should read "DE-A-19 907 080".
3. According to PCT Rule 11.13(m), the same feature must be provided with the same reference sign throughout the entire application. This requirement is not met by the use of reference sign 509 (cf. Fig. 16a).
4. On page 19, it should read "Fig. 2a".
5. Paragraph 4 on page 11 is superfluous and should therefore be deleted (PCT Rule 9.1(iv)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

Internal application No.
PCT/EP 00/07445

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. The extension "substantially parallel" included in Claims 1 to 3 and Claim 29 makes the claims unclear (PCT Article 6) and appears, furthermore, not to have been part of the original disclosure (original wording: "parallel") (PCT Article 34(2)(b)).
2. Only if the features of Claim 2 "wherein the fluid supply channels (102)...run parallel to one another" (this also applies to the fluid discharge channels) are implicitly contained in Claim 1 does the wording "the fluid supply channels...fluid discharge channels running parallel thereto" in Claim 1 make sense. Claim 2 therefore contains features which are redundant to Claim 1, as a result of which both claims are unclear (PCT Article 6).
3. Back references such as "the use of a microfluid reaction carrier according to one of the preceding claims" in the dependent use claims are interpreted to mean a "use according to one of the preceding claims".
4. The back references "according to one of the preceding claims" in Claims 6 to 10 are unclear (PCT Article 6), since these back references can give rise to contradictions or do not meet the requirements of PCT Article 34(2)(b), since they do not arise from the documents originally submitted. These claims are therefore considered to be independent claims.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

Internat. application No.
PCT/EP 00/07445

VIII. Certain observations on the international application

5. In dependent Claims 16, 17, 19 and 28 also, the back references do not appear to meet the requirements of PCT Article 6 and/or PCT Article 34(2)(b).
6. With respect to Box VIII, point 4 of this report (independent Claims 1, 3, 6 to 10) and Box V, points 2 and 3, there is an objection under PCT Rule 13.1, since the subjects of these claims are not linked by a single general inventive concept.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/07445

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 B01L3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01L B01J C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|--|
| X | WO 93 22053 A (UNIV PENNSYLVANIA) 11 November 1993 (1993-11-11) | 1,4,6,7, 13,14, 17,18, 22,25,30 |
| Y | page 5, paragraph 2 -page 10, paragraph 1 page 18, paragraph 1 -page 35, paragraph 1 examples 1-17 figures 1-5,16-21 — -/- | 16,19, 22,27 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 November 2000

Date of mailing of the international search report

21/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Koch, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/07445

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No |
|------------|---|----------------------|
| Y | <p>WO 99 14368 A (WHITEHEAD BIOMEDICAL INST) 25 March 1999 (1999-03-25) page 3, paragraphs 1,2 page 5, paragraph 2 page 10, paragraph 5 -page 11, line 12 page 18, line 5 -page 19, line 12 page 21, line 29 -page 24, line 10 page 24, line 22 -page 25, line 10 page 37, line 15 -page 38, line 17 claim 3 figures 3,4,6,7</p> | 16,22 |
| X | <p>US 5 595 712 A (PERROTTO JOSEPH A ET AL) 21 January 1997 (1997-01-21) column 2, line 43 -column 2, line 58 column 4, line 33 -column 6, line 3</p> | 1-3 |
| A | <p>column 8, line 36 -column 10, line 10 figures 1-7</p> | 25-28 |
| P,Y | <p>WO 99 46045 A (OSTERLOH DIRK KLAUS ;PETERS RALF PETER (DE); UENAL NEZIH (DE); BAC) 16 September 1999 (1999-09-16) page 1, paragraph 2 page 5, line 5 -page 5, line 31 page 15, line 33 -page 17, line 3 page 19, line 11 -page 19, line 25 page 20, line 1 -page 20, line 25 page 21, line 33 -page 23, line 21 page 24, line 4 -page 25, line 35 figures 1-14</p> | 19,27 |

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/07445

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9322053 | A | 11-11-1993 | US 5304487 A | 19-04-1994 |
| | | | US 5296375 A | 22-03-1994 |
| | | | AT 155711 T | 15-08-1997 |
| | | | AT 167816 T | 15-07-1998 |
| | | | AT 140025 T | 15-07-1996 |
| | | | AT 140880 T | 15-08-1996 |
| | | | AT 174813 T | 15-01-1999 |
| | | | AU 677780 B | 08-05-1997 |
| | | | AU 4222393 A | 29-11-1993 |
| | | | AU 680195 B | 24-07-1997 |
| | | | AU 4222593 A | 29-11-1993 |
| | | | AU 677781 B | 08-05-1997 |
| | | | AU 4222693 A | 29-11-1993 |
| | | | AU 4222793 A | 29-11-1993 |
| | | | AU 677197 B | 17-04-1997 |
| | | | AU 4223593 A | 29-11-1993 |
| | | | CA 2134474 A | 11-11-1993 |
| | | | CA 2134475 A | 11-11-1993 |
| | | | CA 2134476 A | 11-11-1993 |
| | | | CA 2134477 A | 11-11-1993 |
| | | | CA 2134478 A | 11-11-1993 |
| | | | DE 69303483 D | 08-08-1996 |
| | | | DE 69303483 T | 06-02-1997 |
| | | | DE 69303898 D | 05-09-1996 |
| | | | DE 69303898 T | 20-02-1997 |
| | | | DE 69312483 D | 04-09-1997 |
| | | | DE 69312483 T | 12-02-1998 |
| | | | DE 69319427 D | 06-08-1998 |
| | | | DE 69319427 T | 10-12-1998 |
| | | | DE 69322774 D | 04-02-1999 |
| | | | DE 69322774 T | 17-06-1999 |
| | | | EP 0637996 A | 15-02-1995 |
| | | | EP 0637997 A | 15-02-1995 |
| | | | EP 0639223 A | 22-02-1995 |
| | | | EP 0637998 A | 15-02-1995 |
| | | | EP 0637999 A | 15-02-1995 |
| | | | ES 2106341 T | 01-11-1997 |
| | | | ES 2127276 T | 16-04-1999 |
| | | | GR 3025037 T | 30-01-1998 |
| | | | GR 3029509 T | 28-05-1999 |
| | | | HK 16897 A | 13-02-1997 |
| | | | JP 7506430 T | 13-07-1995 |
| | | | JP 7506431 T | 13-07-1995 |
| | | | JP 7506256 T | 13-07-1995 |
| | | | JP 7506257 T | 13-07-1995 |
| | | | JP 7506258 T | 13-07-1995 |
| | | | WO 9322054 A | 11-11-1993 |
| | | | WO 9322421 A | 11-11-1993 |
| | | | WO 9322055 A | 11-11-1993 |
| | | | WO 9322058 A | 11-11-1993 |
| WO 9914368 | A | 25-03-1999 | NONE | |
| US 5595712 | A | 21-01-1997 | AT 173181 T | 15-11-1998 |
| | | | BR 9508431 A | 09-06-1998 |
| | | | DE 69505986 D | 17-12-1998 |
| | | | DE 69505986 T | 20-05-1999 |
| | | | EP 0772490 A | 14-05-1997 |

100

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/07445

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|-------------------------------|--------------------------|
| US 5595712 A | | JP 10503708 T WO 9603206 A | 07-04-1998 08-02-1996 |
| WO 9946045 A | 16-09-1999 | DE 19810499 A AU 3034099 A | 16-09-1999 27-09-1999 |

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 B01L3/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 B01L B01J C12Q

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--|
| X | WO 93 22053 A (UNIV PENNSYLVANIA) 11. November 1993 (1993-11-11) | 1,4,6,7, 13,14, 17,18, 22,25,30 |
| Y | Seite 5, Absatz 2 -Seite 10, Absatz 1 Seite 18, Absatz 1 -Seite 35, Absatz 1 Beispiele 1-17 Abbildungen 1-5,16-21 ----- -/- | 16,19, 22,27 |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. November 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

21/11/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Koch, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| Y | WO 99 14368 A (WHITEHEAD BIOMEDICAL INST) 25. März 1999 (1999-03-25) Seite 3, Absätze 1,2 Seite 5, Absatz 2 Seite 10, Absatz 5 -Seite 11, Zeile 12 Seite 18, Zeile 5 -Seite 19, Zeile 12 Seite 21, Zeile 29 -Seite 24, Zeile 10 Seite 24, Zeile 22 -Seite 25, Zeile 10 Seite 37, Zeile 15 -Seite 38, Zeile 17 Anspruch 3 Abbildungen 3,4,6,7 --- | 16,22 |
| X | US 5 595 712 A (PERROTTO JOSEPH A ET AL) 21. Januar 1997 (1997-01-21) Spalte 2, Zeile 43 -Spalte 2, Zeile 58 Spalte 4, Zeile 33 -Spalte 6, Zeile 3 --- | 1-3 |
| A | Spalte 8, Zeile 36 -Spalte 10, Zeile 10 Abbildungen 1-7 --- | 25-28 |
| P,Y | WO 99 46045 A (OSTERLOH DIRK KLAUS ;PETERS RALF PETER (DE); UENAL NEZIH (DE); BAC) 16. September 1999 (1999-09-16) Seite 1, Absatz 2 Seite 5, Zeile 5 -Seite 5, Zeile 31 Seite 15, Zeile 33 -Seite 17, Zeile 3 Seite 19, Zeile 11 -Seite 19, Zeile 25 Seite 20, Zeile 1 -Seite 20, Zeile 25 Seite 21, Zeile 33 -Seite 23, Zeile 21 Seite 24, Zeile 4 -Seite 25, Zeile 35 Abbildungen 1-14 ----- | 19,27 |

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 00/07445

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) d r Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9322053 A | 11-11-1993 | US 5304487 A | 19-04-1994 |
| | | US 5296375 A | 22-03-1994 |
| | | AT 155711 T | 15-08-1997 |
| | | AT 167816 T | 15-07-1998 |
| | | AT 140025 T | 15-07-1996 |
| | | AT 140880 T | 15-08-1996 |
| | | AT 174813 T | 15-01-1999 |
| | | AU 677780 B | 08-05-1997 |
| | | AU 4222393 A | 29-11-1993 |
| | | AU 680195 B | 24-07-1997 |
| | | AU 4222593 A | 29-11-1993 |
| | | AU 677781 B | 08-05-1997 |
| | | AU 4222693 A | 29-11-1993 |
| | | AU 4222793 A | 29-11-1993 |
| | | AU 677197 B | 17-04-1997 |
| | | AU 4223593 A | 29-11-1993 |
| | | CA 2134474 A | 11-11-1993 |
| | | CA 2134475 A | 11-11-1993 |
| | | CA 2134476 A | 11-11-1993 |
| | | CA 2134477 A | 11-11-1993 |
| | | CA 2134478 A | 11-11-1993 |
| | | DE 69303483 D | 08-08-1996 |
| | | DE 69303483 T | 06-02-1997 |
| | | DE 69303898 D | 05-09-1996 |
| | | DE 69303898 T | 20-02-1997 |
| | | DE 69312483 D | 04-09-1997 |
| | | DE 69312483 T | 12-02-1998 |
| | | DE 69319427 D | 06-08-1998 |
| | | DE 69319427 T | 10-12-1998 |
| | | DE 69322774 D | 04-02-1999 |
| | | DE 69322774 T | 17-06-1999 |
| | | EP 0637996 A | 15-02-1995 |
| | | EP 0637997 A | 15-02-1995 |
| | | EP 0639223 A | 22-02-1995 |
| | | EP 0637998 A | 15-02-1995 |
| | | EP 0637999 A | 15-02-1995 |
| | | ES 2106341 T | 01-11-1997 |
| | | ES 2127276 T | 16-04-1999 |
| | | GR 3025037 T | 30-01-1998 |
| | | GR 3029509 T | 28-05-1999 |
| | | HK 16897 A | 13-02-1997 |
| | | JP 7506430 T | 13-07-1995 |
| | | JP 7506431 T | 13-07-1995 |
| | | JP 7506256 T | 13-07-1995 |
| | | JP 7506257 T | 13-07-1995 |
| | | JP 7506258 T | 13-07-1995 |
| | | WO 9322054 A | 11-11-1993 |
| | | WO 9322421 A | 11-11-1993 |
| | | WO 9322055 A | 11-11-1993 |
| | | WO 9322058 A | 11-11-1993 |
| WO 9914368 A | 25-03-1999 | KEINE | |
| US 5595712 A | 21-01-1997 | AT 173181 T | 15-11-1998 |
| | | BR 9508431 A | 09-06-1998 |
| | | DE 69505986 D | 17-12-1998 |
| | | DE 69505986 T | 20-05-1999 |
| | | EP 0772490 A | 14-05-1997 |

10/10/10

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/07445

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| US 5595712 A | | JP 10503708 T WO 9603206 A | 07-04-1998 08-02-1996 |
| WO 9946045 A | 16-09-1999 | DE 19810499 A AU 3034099 A | 16-09-1999 27-09-1999 |

16/030182

m-8

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. Februar 2001 (08.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/008799 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷:

B01L 3/00

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP00/07445

(22) Internationales Anmeldedatum:

1. August 2000 (01.08.2000)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 35 433.2

1. August 1999 (01.08.1999) DE

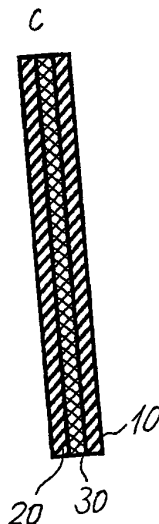
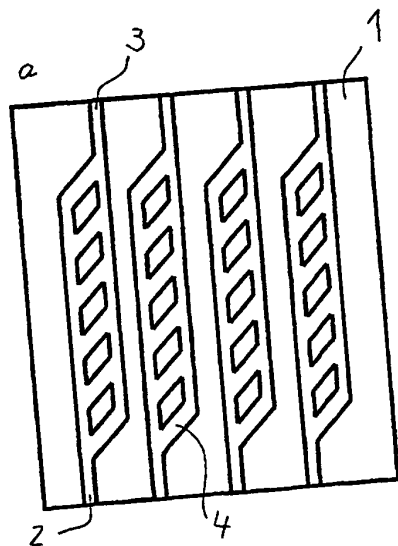
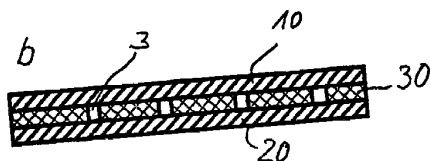
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **FEBIT FERRARIUS BIOTECHNOLOGY GMBH** [DE/DE]; Käfertaler Strasse 190, 68167 Mannheim (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **STÄHLER, Cord, Friedrich** [DE/DE]; Siegfriedstrasse 9, 69469 Weinheim (DE). **MÜLLER, Manfred** [DE/DE]; Reutterstrasse 76b, 80689 München (DE). **STÄHLER, Peer, Friedrich** [DE/DE]; Riedfeldstrasse 3, 68169 Mannheim (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: MICROFLUID REACTION CARRIER HAVING THREE FLOW LEVELS AND A TRANSPARENT PROTECTIVE LAYER

(54) Bezeichnung: MIKROFLUIDISCHER REAKTIONSTRÄGER MIT DREI STRÖMUNGSEBENEN UND TRANSPARENTER DECKSCHICHT



(57) Abstract: The present invention relates to a microfluid reaction carrier intended for the purely fluid or light-controlled synthesis or analysis of oligomers or polymers. The reaction carrier comprises a structure of flow channels for the fluids, while supply channels and discharge channels parallel to the latter form an angle relative to the plane of the structure of the flow channels (reaction areas).

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein mikrofluidischer Reaktionsträger, der eine rein fluidische oder auch eine lichtgesteuerte Synthese und Analyse von Oligomeren oder Polymeren ermöglicht. Der Reaktionsträger enthält eine Strömungskanalstruktur für das Durchleiten von Fluiden, wobei Zuführungen u. zu ihnen parallele Ableitungskanäle unter einem Winkel zur Ebene der Strömungskanalstruktur (Reaktionsbereiche) liegen.

WO 01/008799 A1



(74) **Anwälte:** WEICKMANN, H. usw.; Kopernikusstrasse 9,
81679 München (DE).

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(48) **Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten
Fassung:**

6. September 2002

(15) **Informationen zur Berichtigung:**

siehe PCT Gazette Nr. 36/2002 vom 6. September 2002,
Section II

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent

Mikrofluidischer Reaktionsträger

Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein mikrofluidischer
5 Reaktionsträger, der je nach Ausführungsform eine rein fluidische oder auch
eine lichtgesteuerte Synthese und Analyse von Oligomeren oder Polymeren
ermöglicht. Es ist darüber hinaus prinzipiell jede andere Anwendung als
miniaturisierte chemische oder biochemische Synthese- und
10 Analyseplattform beispielsweise zur Anwendung in der Kombinatorischen
Chemie denkbar.

Mikrofluidische Systeme stehen allgemein noch am Anfang ihrer
Entwicklung. Jedoch stellen sie schon jetzt ein wichtiges Gebiet z.B. im
Bereich der Mikropumpen oder Mikroventile dar. Der Schwerpunkt
15 derzeitiger Arbeiten auf diesem Gebiet liegt in der Herstellung
miniaturisierter Strukturen bevorzugt unter Einsatz von Verfahren aus der
Halbleitertechnik.

Mikrodosiersysteme verknüpfen mikrominiaturisierte Pumpen und Ventile mit
20 Sensoren für Ansteuer- und Regelschaltungen. Solche Systeme werden
derzeit für spezielle Anwendungen entwickelt und erprobt, z.B. für die
Medikamentendosierung oder die Dosierung von kleinsten
Flüssigkeitsmengen im Freistrahlf nach dem Prinzip eines
Tintenstrahldruckers. Diese werden beispielsweise für die Herstellung von
25 Polymersonden-Arrays verwendet, indem verschiedene biochemische
Substanzen auf definierte Positionen eines Trägerkörpers aufgespritzt
werden.

Die Vermischung von Medien in Mikrofluidsystemen, etwa in chemischen
30 Mikroreaktoren oder in Bioreaktoren, aber auch in chemischen
Analysesystemen ist bisher noch wenig untersucht. Besteht die

- 2 -

Notwendigkeit einer sehr raschen Vermischung, so lassen sich jedoch durch den Einsatz speziell konstruierter Wirbelstrecken, oder durch die Verwendung eines ebenfalls miniaturisierten Mischers sehr hohe Mischungsraten erzielen. Die Entwicklung von Mikromischern hat noch
5 keine Marktreife erreicht und befindet sich größtenteils noch im experimentellen Stadium. Die Interaktion von Fluid und Wand, wie sie für den erfindungsgemäßen mikrofluidischen Reaktionsträgers von Bedeutung ist, wurde bisher noch nicht näher untersucht.

10 Die Realisierung kompletter Mikrofluidanalyse-Systeme wurde bisher nur in einigen Fällen durchgeführt, z.B. in Systemen zur Analyse des Schwermetallgehalts im Grundwasser. Für die Herstellung von Test- und Funktionsmustern solcher Mikrofluidanalyse-Systeme werden bevorzugt verschiedene etablierte Silizium-Technologien, wie zum Beispiel isotropes
15 und anisotropes Ätzen, verwendet.

Ein großer Nachteil der Siliziumtechnik ist der relativ hohe Materialpreis. Deshalb werden aktuell verschiedene kostengünstige Technologien entwickelt, welche die Herstellung von Mikrostrukturen als
20 "Wegwerfartikel" erlauben. Drei dieser Verfahren sind Mikro-Spritzguß, miniaturisierte Heißprägeverfahren (hot molding) oder die sogenannte LIGA (Lichtinduzierte Galvanoabformung) Technik. Diese Verfahren erlauben im Versuchsstadium die Herstellung von Mikrostrukturen mit Abmessungen kleiner 1 μm .

25 Heute werden diese Entwicklungen beispielsweise in der DNA-Analytik angewendet. Hierbei ist das aktuelle Forschungsthema eine möglichst schnelle und daher hochparallele Detektion. Die Kombination von Hybridisierung als Nachweisprinzip und optischer Signaldetektion ist am
30 weitesten fortgeschritten. In d n USA wird die Entwicklung dieser miniaturisierten Detektions-Chips mit enormem Aufwand vorangetrieben.

- 3 -

Die Leistungsfähigkeit in der Analyse liegt hier im Bereich von 10^4 bis maximal 10^5 Basen pro Stunde.

Ziel ist daher die Entwicklung einer Technologie, mit Hilfe deren man im Bereich von 10^8 und mehr Basen pro Stunde analysieren und die ermittelten Daten so aufbereiten kann, daß eine sinnvolle Interaktion zwischen Bediener und dem einzusetzenden Gerät möglich ist. Das Herzstück eines solchen Gerätes ist der Gegenstand dieser Erfindung und soll im folgenden als mikrofluidischer Reaktionsträger beschrieben werden. Dieser erfindungsgemäße Reaktionsträger soll beispielsweise das zentrale Bauteil von Systemen zur automatischen Fragmentsynthese und -analyse von Oligo- bzw. Polymeren darstellen. Ein solches System ist in der Patentanmeldung 19924327.1 beschrieben.

Der erfindungsgemäße Reaktionsträger beinhaltet eine Struktur aus Mikrokanälen unterschiedlicher Größe, Geometrie und Funktion. Ein Teil der Mikrokanäle dient der Fluidzufuhr und abfuhr. Alle weiteren Kanäle dienen als Reaktionsbereiche, wobei je nach Anwendung optional auch Fluidreservoirs etc. in die Mikrostruktur integriert werden können. Der Reaktionsträger wird entweder in einer zwei- oder einer dreidimensionalen Struktur durchströmt. Die zweidimensionale Ausführungsvariante besteht aus mindestens jeweils einem Zuführungs- und einem Abführungs kanal in einer Strömungsebene. Diese beiden Kanäle sind durch mehrere etwa senkrecht hierzu verlaufende Kanäle verbunden, wobei diese senkrechten Verbindungskanäle als bevorzugte Reaktionsbereiche dienen. Die somit entstehenden Reaktionskanäle können ebenfalls wieder in kleinere Kanäle unterteilt sein, wobei jeder Reaktionskanal einen oder mehrere Reaktionsbereiche umfaßt. Diese Reaktionsbereiche können zum Beispiel entlang des Kanals angeordnet sein.

Die komplexere dreidimensionale Ausführungsvariante besteht aus drei Strömungsebenen. Die Zuführungs kanäle sind jeweils zueinander parallel in

einer ersten Strömungsebene und die Abführungskanäle jeweils zueinander parallel in einer dritten Strömungsebene angeordnet, wobei Zuführungs- und Abführungskanäle in einer senkrechten Projektion entweder parallel zueinander oder unter einem Winkel zueinander angeordnet sind, wobei dieser Winkel vorzugsweise annähernd gleich 90° gewählt wird. An den Kreuzungspunkten der Kanäle in deren senkrechter Projektion in der gewinkelten Anordnung oder entlang der Kanäle in der parallelen Anordnung sind außerdem senkrechte Kanäle angeordnet, die eine dritte Strömungsebene bilden und die Zuführungskanäle der ersten mit den Abführungskanälen der dritten Ebene verbinden. Diese Verbindungskanäle sind wesentlich enger als die Zuführungs- und Abführungskanäle. Damit wird ein Überströmen der Reaktionsbereiche in den Zuführungs- und Abführungskanälen ohne Eindringen von Fluid in die Reaktionskanäle ermöglicht. Mehrere Reaktionskanäle zusammen bilden einen Reaktionsbereich.

Damit sind die technischen Voraussetzungen für eine sehr schnelle, effiziente und damit kostengünstige Bereitstellung einer Vielzahl von Reaktionsbereichen geschaffen, zum Beispiel für die integrierte Synthese einer Vielzahl von Polymersonden und die Analyse einer Vielzahl von Polymerfragmenten mittels dieser Sonden.

In allen Ausführungsvarianten werden die Fluide aus den Reaktionsbereichen abgeführt, ohne daß dabei ein Kontakt dieser Fluide mit einem anderen Reaktionsbereich des gesamten Reaktionsträgers erfolgen würde. Dies ist vor allem bei Reaktionen relevant, deren Abfallprodukte andere Reaktionsbereiche schädigen oder zerstören könnten.

Alle drei Varianten des erfindungsgemäßen mikrofluidischen Reaktionsträgers haben auf der Ober- und der Unterseite jeweils eine Deckschicht. Bei der zweidimensionalen Struktur sowie bei den parallelen Zuführungs- und Abführungskanälen der dreidimensionalen Struktur ist

mindestens eine der Deckschichten transparent ausgebildet, um eine lichtgesteuerte Photoaktivierung in den einzelnen Reaktionsbereichen durch individuelle Belichtung z.B. mittels einer programmierbaren Lichtquellenmatrix zu ermöglichen wie sie in der Patentanmeldung 199 07 080.6 beschrieben ist. Alle drei Varianten werden bevorzugt mit zwei transparenten Deckschichten ausgeführt um eine permanente optische Prozesskontrolle im Reaktionsträger sowie die Messung von Nachweisreaktionen im Durchlicht zu ermöglichen.

Für lichtabhängige Photoaktivierung sind verschiedene Schutzgruppen bekannt und verfügbar, die zum Teil auch bei der Synthese von Microarrays zur Anwendung kommen. Hierzu zählen als Beispiele MeNPOC, NPPOC und dessen Derivate sowie einige ältere Schutzgruppen, wie sie von Pillai (Synthesis, 1980); Hadrisan und Pillai (Proc. Indian nat. Sci. Acad. 53, 1987) oder Birr et al (Liebigs Ann. Chem. 763, 1972) beschrieben wurden.

Außerdem sind auch Methoden bekannt, bei denen die Photoaktivierung indirekt über die lichtabhängige Aktivierung einer säure (Photosäure) zu einer anschließenden orts aufgelösten Abspaltung einer säurelabilen Schutzgruppe wie z.B. DMT führt (siehe Gao et al in WO 9941007). Einen ähnlichen Mechanismus kann man sich zunutze machen, wenn man geeignete Photolacke auf den Reaktionsträger aufbringt (siehe McGall in PNAS 93, S. 13555-13560, 1996).

Über diese chemischen Methoden hinaus ist außerdem denkbar, die Synthese durch Photoaktivierung und Photo-Deaktivierung von Enzymen zu steuern.

Die komplexere dreidimensionale Struktur mit den um einen Winkel gedrehten Zuführungs- und Abführungs Kanälen ermöglicht das individuelle Bespülen jedes einzelnen Reaktionsbereiches aus den senkrecht angeordneten Mikrokanälen. Dies erfolgt indem jeweils ein Zuführungskanal

mit Fluid gespült und an einem Abführungskanal Fluid abgeführt wird. Das Fluid fließt durch den Zuführungskanal in die senkrechten Mikroreaktionskanäle und durch den Abführungskanal wieder aus dem Reaktionsträger hinaus. Genauso können auch mehrere Reaktionsbereiche gleichzeitig und dies sogar mit unterschiedlichen Fluiden gespült werden. 5 Damit erschließt der erfindungsgemäße mikrofluidische Reaktionsträger mit der durch die gewinkelte Anordnung bedingten "Kreuzstruktur" eine Vielfalt an Anwendungen aus der Kombinatorischen Chemie oder der DNA-Analytik.

10 Eine weitere Anwendung ist das abwechselnde Beströmen zunächst aller Zuführungs- und Abführungskanäle mit Einsatzstoffen, wobei die Funktion der Fluidzufuhr und -abfuhr der Zuführungs- und Abführungskanäle von Zyklus zu Zyklus wechselt. Wird beispielsweise jeder Kanal mit einem anderen Baustein einer zu synthetisierenden Polymersonde gespült, so kann 15 durch die Anwendung der Kreuzstruktur in wenigen Zyklen eine große Vielfalt an Oligomer- oder Polymersonden in den einzelnen Reaktionsbereichen eines Reaktionsträgers erzeugt werden. Die Synthese beliebig spezifischer Einzelsonden in einem Reaktionsbereich ist durch die zuvor beschriebene Einzelansteuerung eines Reaktionsbereiches in 20 Ergänzung problemlos möglich. Damit bietet der erfindungsgemäße mikrofluidische Reaktionsträger mit der Kreuzstruktur die Möglichkeit zur effizienten naßchemischen Oligomersonden- oder Polymersondensynthese von Sonden-Arrays. Diese Vorgehensweise soll im folgenden als fluidisches Multiplexen bezeichnet werden. Auch die In-situ-Synthese mittels 25 Prozessüberwachung sowie die integrierte Synthese- und Analyse sind damit möglich.

Für die rein fluidische Reaktionssteuerung sind keine lichtdurchlässigen Deckschichten notwendig, jedoch ebenfalls sinnvoll für die optische 30 Prozesskontrolle und die Erfassung von Nachweisreaktionen. Die Detektion kann hierbei ebenfalls entweder im Durchlicht oder auch im Rücklicht von einer Seite erfolgen. Kombiniert man die dreidimensionale Kreuzstruktur mit

ihren um einen Winkel gedreht angeordneten Zuführungs- und Abführungschanälen mit der lichtgesteuerten Photoaktivierung der Reaktionsbereiche aus Mikrokanälen, so kann man die Effizienz der Synthese von Oligomer- oder Polymersonden noch weiter erhöhen. Sowohl
5 die Lichtquellenmatrix als Lichtquelle als auch der benötigte Detektor können in den mikrofluidischen Reaktionsträger integriert werden. Gleiches gilt für die Integration einer CCD-Matrix als zweite gegenüberliegende Deckschicht. Auch eine direkter Anschluß einer programmierbaren Lichtquellenmatrix als Deckschicht ist möglich. Dies ist insbesondere dann
10 naheliegend, wenn der mikrofluidische Reaktionsträger als festes Bauteil in ein Gerät integriert ist und zwischen den Anwendungen z.B. chemisch gereinigt wird und nur zu Wartungszwecken gewechselt werden muß. Wird der mikrofluidische Reaktionsträger nach jeder Verwendung ausgewechselt, so ist eine direkte Integration jedoch nicht sinnvoll. Vielmehr empfiehlt es
15 sich dann, die Komponenten im System entsprechend anzuordnen.

Ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist die Versorgung des mikrofluidischen Reaktionsträgers mit den entsprechenden Fluiden. Hierzu wurde ein ebenfalls neuartiges, integriertes Ventilsystem konzipiert. Dies erlaubt eine
20 schnelle Bereitstellung einer Vielzahl an Fluiden an den Zuführungs- und Abführungschanälen der Mikrostruktur.

Dieses Fluidversorgungssystem ist für die Anwendung des erfindungsgemäßen mikrofluidischen Reaktionsträgers für den Aufbau von
25 Oligomer- oder Polymersondenarrays in den Reaktionsbereichen konzipiert. Das Versorgungssystem gleicht sich in den Anschlüssen und Komponenten für die oberen und die unteren Zuführungs- und Abführungschanäle. Von der einen Seite her werden alle Kanäle individuell über ein im folgenden beschriebenes Multiplexventil versorgt. Am jeweils dazugehörigen anderen
30 Kanalende werden alle Kanäle zusammengeführt, wobei dies Zusammenführung für die Zu- und Abführung bei einheitlicher Bespülung aller Reaktionsbereiche verwendet wird. Bei der Synthese von Oligomer-

oder Polymersonden in den Reaktionsbereichen sind dies alle Zyklen außer der Zuführung der spezifischen einzelnen Bausteine, beispielsweise bestehend aus einem oder mehreren Nukleotiden im Fall der DNA-Synthese. Will man alle Reaktionsbereiche erreichen und nicht spezifisch auswählen, so ist es besser, eine strömungsoptimierte Zuführung wie beispielsweise eine duale Verästelung zu wählen, als über das Multiplexventil mit dem höheren Verschleppungsrisiko. Für das Zuführen der spezifischen Bausteine benötigt man jedoch das Ventil. Dieses verbindet die Mikrokanäle des Reaktionsträgers auf der einen Seite mit einer maximal gleich großen Anzahl an individuellen Tanks sowie einem Sammelanschluß auf der anderen Seite. In einer Position des Ventils wird jeweils ein Tank mit einem oder mehreren Kanälen des Reaktionsträgers verbunden. Soll das Fluid eines Tanks in einem Zyklus in mehr als einen Kanal bzw. ein Kanalbündel des Reaktionsträgers gelangen, so wird erst ein Kanal und anschließend weitere Kanäle seriell versorgt. Der Sammelanschluß entspricht der Zusammenführung der Kanäle auf der jeweils gegenüberliegenden Seite des Reaktionsträgers. Er dient der effizienten Spülung von Ventil und Reaktionsträger.

Die Anschlüsse des mikrofluidischen Reaktionsträgers an seine Fluidversorgung und Fluidentsorgung ist ein wichtiges Element. Wird der Reaktionsträger in der spezifischen Anwendung immer wieder gereinigt und wiederverwendet, so kann eine aufwendiger Anschlußtechnik, beispielsweise an das Multiplexventil vorgesehen werden. Hierbei ist, insbesondere bei einer großen Anzahl von Kanälen, eine Ausführung analog der Halbleiterprozessortechnik mit einer Vielzahl an kleinsten Kanälen in sogenannten "Beinen" möglich. Diese Ausführung hat strömungstechnisch den Nachteil der Gefahr von Ablagerungen in den Biegungen und Knicken der einzelnen Mikrokanäle. Hier kann eine Hinterspülung wie zur Vermeidung von Verschleißungen vorgesehen werden. Bei der Anwendungsvariante, in welcher der Reaktionsträger nach jeder Anwendung ausgewechselt wird, sind schnell und ohne Klebung dichtende Anschlüsse notwendig. Dabei

kann zum Beispiel flächig an der Stirnseite des Reaktionsträgers mit durchgehendembiegungsfreiem Kanalverlauf angeschlossen werden. Somit ist das Verschleppungsrisiko minimal. Eine zweite Alternative ist das Aufpressen der Unterseite des Reaktionsträgers auf die Fluidzuführung.
5 Geeignete chemikalienbeständige Dichtungen sind dabei jeweils vorzusehen.

Unter einem Aspekt der Erfindung soll unter einer Reinigung insbesondere eine vollständige Regenerierung des Reaktionsträgers verstanden werden. Im regenerierten Zustand kann dieser dann wieder zu einer neuen Polymer-
10 synthese benutzt werden. Bei der chemischen Reinigung ist vorzugsweise zu beachten, dass die für die Anbindung eines ersten Polymerbausteins notwendige Anknüpfungsstelle nicht zerstört wird. Die für die chemische Reinigung notwendige Sollbruchstelle kann durch chemische (z.B. nass-chemische, photochemische, elektrochemische) oder durch eine biologische
15 (z.B. enzymatische) Transformation gespalten werden. Dies kann durch einen ein- oder mehrstufigen Prozess erfolgen. Vorzugsweise wird die Sollbruchstelle bei der ersten Oberflächenderivatisierung des mikrofluidischen Reaktionsträgers - vorzugsweise im Linkersystem, das die Oberfläche mit dem ersten Polymerbaustein verbindet - bereitgestellt. Es ist jeweils
20 sichergestellt, dass die Sollbruchstelle weder während der Synthese noch während der Analyse durch die verwendeten Analyten oder Reagenzien gebrochen werden kann.

Einstufiger Prozess:

25 Die Sollbruchstelle wird durch eine einzige Transformation gebrochen. Beispiele hierfür sind basenlabile Linker, säurelabile Linker, oxidationslabile Linker oder der Abbau mit Hilfe von geeigneten Enzymen.

Neben einer chemischen Reinigung kann damit auch eine enzymatische
30 Reinigung des Reaktionsträgers durchgeführt werden. Hierbei werden die mit dem Reaktionsträger verknüpften Polymer- bzw. Oligomersonden mit einem DNA- bzw. RNA-abbauenden Enzym oder einem Peptid-spaltenden

- 10 -

Enzym gespalten bzw. "verdaut", wodurch es zu einem teilweisen oder vollständigen Abbau der Sonden kommt. Im Anschluss kann der Reaktionsträger erneut zur Synthese neuer Sonden verwendet werden.

- 5 Als Enzyme kommen Nucleasen wie Exonucleasen oder Endonucleasen in Frage, die einen Nucleinsäurestrang von den Enden bzw. innerhalb des Sondenstrangs angreifen und Nucleotide bzw. Nucleoside als Spaltprodukte hinterlassen. Im Falle von RNA ist die Verwendung von RNAsen (wie RNase H usw.) möglich, die bei Ausbildung eines RNA-DNA-Doppelstrangs selektiv
- 10 den RNA-Teil zerschneiden, wodurch bei RNA-Sonden die gesamte Sonde und bei RNA-Teilabschnitten als Sollbruchstelle der RNA-Abschnitt gespalten wird. Die Regeneration eines Reaktionsträgers mit DNA-Sonden kann ebenfalls durch Einsatz von DNAsen (DNase I, DNase II, etc.) erreicht werden, wodurch sowohl einzelsträngige als auch doppelsträngige DNA
- 15 abgebaut werden kann.

Ebenfalls können Peptid-spaltende Enzyme für den Abbau von Peptidsonden bzw. Peptid-Sequenzabschnitten als Sollbruchstelle eingesetzt werden.

20 *Mehrstufiger Prozess:*

Die Sollbruchstelle wird in einem mehrstufigen Prozess gebrochen, d.h. die Sollbruchstelle ist in einer Form maskiert. Hierzu ist notwendig, dass diese Maskierung in einem oder mehreren Schritten zunächst entfernt wird, bevor im darauffolgenden Schritt die Sollbruchstelle dann letztendlich gebrochen

25 werden kann.

Als ein Beispiel kann ein maskierter photolabiler Linker verwendet werden, in dem durch eine vorgeschaltete Transformation eine für die Photolabilität notwendige o-Nitrofunktion erst generiert wird. Das kann z.B. durch

30 Oxidation einer Aminofunktion erfolgen. Dieser - nicht notwendigerweise spezifische - Oxidationsschritt kann enzymatisch oder nasschemisch

- 11 -

erfolgen. Ist die o-Nitrofunktion erzeugt, kann dann die Spaltung der Sollbruchstelle durch Lichteinstrahlung erfolgen.

5 Als eine weitere Lösung kann in einem ersten Schritt eine doppelsträngige DNA-Sequenz durch Zugabe eines zum Linker komplementären Analyten erzeugt werden, die dann im folgenden Schritt durch ein spezielles Enzym (Restriktionsenzym) erkannt und spezifisch abgespalten wird.

10 Bei Verwendung eines RNA-Teilabschnitts als Sonden-"Sockel" kann eine chemische Regeneration des Reaktionsträgers ebenfalls in mehreren Stufen erfolgen. Dabei wird zunächst die Synthese unter Verwendung von 2'-OH-geschützten Phosphitamidbausteinen durchgeführt. Nach Hybridisierung und Analyse wird für die Regeneration die Schutzgruppe des RNA-Teilabschnitts abgespalten, woraus eine freie 2'-OH-Gruppe resultiert. Daraufhin kann in
15 einem folgenden chemischen Reaktionsschritt mit Hilfe von Perjodat oder anderen Oxidationsmitteln der Ribosezucker gespalten und die Sonde durch β -Eliminierung vom Reaktionsträger entfernt werden.

20 Den vorstehend beschriebenen Prozessen der Reinigung (Rezeptorabspaltung) kommt im Rahmen der Erfindung selbständige Bedeutung unabhängig von einer speziellen Träger-Ausgestaltung zu. Der Anmelder behält sich vor, ggf. selbständige Patentansprüche zu der beschriebenen Technologie der Reinigung bzw. Rezeptorabspaltung aufzustellen.

25 Es sei darauf hingewiesen, dass die Rezeptorabspaltung bzw. Molekülabspaltung im vorstehend erläuterten Sinne auch dazu durchgeführt werden kann, abgespaltene Moleküle zu sammeln und für weitere chemische Prozesse, z.B. für einen Syntheseschritt, einzusetzen. In diesem Sinne können die Reinigungsprozesse als Schritte zur Gewinnung von auf einem
30 Träger synthetisierten Molekülen betrachtet werden.

Der Aufbau des erfindungsgemäßen mikrofluidische Reaktionsträger erfolgt wie dies auch in der Halbleiter-Mikrotechnik üblich ist in mehreren Schichten. Hierbei kann zwischen einer Einteilung der Mikrostruktur in funktionale Schichten und konstruktionsbedingte Schichten unterschieden werden.

Während es in einer zweidimensionalen Struktur mindestens drei funktionale Schichten gibt, besteht eine dreidimensionale Struktur aus mindestens fünf funktionalen Schichten. Diese funktionalen Schichten sind nachfolgend näher beschrieben. In der Produktion lassen sich oft mehrere dieser funktionalen Schichten mittels geeigneter Herstellungsverfahren in eine konstruktionsbedingte Schicht integrieren.

Die funktionalen Schichten der zweidimensionalen Struktur enthalten eine mittlere Strukturschicht, in welche die Mikroströmungsstruktur aus Kanälen, Reaktionsbereichen und Reservoirs eingebracht ist. Sie wird mit einer oberen und einer unteren Deckschicht verbunden und kann aus Glas, Kunststoff oder Silizium beschaffen sein. Je nach Ausführung kann das verwendete Material transparent oder auch lichtundurchlässig sein. Beispielsweise empfiehlt sich als lichtundurchlässiges Material Futoran-Glas der Firma Schott, Silizium oder Teflon.

Die dreidimensionalen Strukturen bestehen aus fünf Funktionalen Schichten. Einer ersten, oberen Deckschicht, einer darunterliegenden Struktur aus Mikrokanälen für die Fluidzuführung und Abführung in zur zweidimensionalen Struktur analogen Weise, einer mittleren Ebene aus senkrechten, (bevorzugt um mindestens den Faktor 10) kleineren Mikrokanälen, welche als Reaktionsbereiche dienen. Auf der Unterseite schließen sich wieder eine Ebene für Fluidversorgung und eine Deckschicht an, die beide analog zur Oberseite ausgebildet sind. Insgesamt ist der Reaktionsträger spiegelbildlich zu einer mittleren Ebene aufgebaut. Die Herstellung muß sich nicht unbedingt nach den funktionalen Schichten richten. So ist eine

Integration der Zuführungs- und Abführungsstruktur sowohl in der mittleren Schicht als auch in der Deckschicht möglich. Für die mittlere Schicht mit den senkrechten Mikrokanälen als Reaktionsbereiche können beispielsweise geeignete Silizium-Wafer aus der Halbleitertechnik mit geätzten Poren der Firma Siemens oder zusammengeschmolzene Glasfasern (Fiberglas-Wafern) 5 der Firma Schott mit herausgeätzten Seelen und einem Größenverhältnis zwischen Wandstärke und Kanalquerschnitt von vorzugsweise 1 zu 5 verwendet werden. Um die exakte Bespülung nur der angesteuerten Reaktionskanäle zu verbessern, kann die mittlere funktionale Ebene durch eine obere und eine untere Zwischenschicht ergänzt werden. Diese 10 verhindert bzw. erschwert ein ungewolltes Einströmen von Fluiden (hydrophile bzw. hydrophobe Barrieren).

Die notwendigen Herstellungsverfahren unterscheiden sich je nach dem verwendeten Material. Bei Silizium-, Glas- und Fiberglaswafern (mit und 15 ohne Seele) kommen als Verbindungstechniken Bonding-Verfahren zum Einsatz. Die Teile, wie zum Beispiel die verschiedenen Wafer, werden durch Ätztechniken sowie Sägen und Polieren hergestellt. Für die Verwendung von Kunststoffen wie Teflon, welches lichtundurchlässig ist, und COC oder Polystyrol, welches transparent ist, kommen Verfahren wie Spritzguss, 20 Heißprägen oder LIGA zum Einsatz. Die Verbindung von Bauteilen erfolgt z.B. mittels Kleben oder Ultraschallschweißen oder durch mechanische Druckdichtung mittels einer Halterung oder eines Rahmens.

Die obere Deckschicht schließt die darunterliegende Mikroströmungsstruktur nach außen ab. Hierdurch entstehen die Mikrokanäle. Für den Eintrag von 25 Licht in diese Kanäle ist die Schicht lichtdurchlässig ausgebildet. Für eine optimierte Optik können auch Mikrolinsen in Glas der Firma Mikrogas oder Kunststoff (IMM Mainz) verwendet werden. Möglich ist ebenfalls der Einsatz einer Wabenstruktur aus zusammengeschmolzenen Glasfasern, die z.B. von 30 der Firma Schott oder ITT entwickelt wurde und beispielsweise bei Nachtsichtgeräten zum Einsatz kommt. Hierzu werden lange

Glasfaserbündel so erhitzt, daß sie zusammenschmelzen und eine Einheit bilden. Auf diese Weise entsteht eine Stange, von welcher dann in zur Siliziumtechnologie analogen Weise dünne Scheiben abgesägt und poliert werden. Diese können anschließend mit Glas oder Silizium gebondet oder
5 mit Kunststoffen verklebt bzw. verschweißt werden.

Der erfindungsgemäße mikrofluidische Reaktionsträger wird in seiner bestimmungsgemäßen Verwendung folgendermaßen eingesetzt: Zunächst wird eine Gruppe von Reaktionsbereichen durch die Mikrokanäle einer zwei-
10 bzw. dreidimensionalen Mikrostruktur angesteuert. Nach der dort erfolgten Reaktion werden die in den einzelnen Reaktionsbereichen entstehenden Reaktionsprodukte durch Mikrokanäle abgeführt, ohne daß dabei die Reaktionsprodukte einen weiteren Reaktionsbereich durchströmen. Dabei kann eine Ansteuerung der Reaktionsbereiche in der beschriebenen
15 dreidimensionalen Kreuzstruktur zur rein fluidischen Synthese von Oligo- oder Polymeren aus Mono-, Oligo- oder Polymeren, oder auch zur Beschleunigung der lichtgesteuerten Synthese oder einer kombinierten nasschemischen und lichtgesteuerten Synthese von Oligomeren oder Polymeren durch das beschriebene intelligente Multiplexen der Einsatzstoffe
20 genutzt werden.

Währenddessen erfolgt eine optische Kontrolle aller Reaktionsbereiche und Mikrokanäle durch transparente Deckschichten als Plattform für eine In-Situ-Synthese, eine permanente Prozesskontrolle und Regelung der
25 Abläufe in der Mikrostruktur. Damit ist die Basis für eine umfassende Qualitätssicherung geschaffen. Lichtsignale von Nachweisreaktionen, welche in den Reaktionsbereichen durch chemische (z.B. Lumineszenz), biochemische (z.B. Biolumineszenz) oder lichtinduzierte (z.B. Fluoreszenz) Reaktionen entstehen, können in einem den fluidischen Mikroprozessor
30 umgebenden integrierten Synthese- und Analyse Gerät, wie es in der Patentanmeldung 19924327.1 beschrieben ist, erfaßt werden. Weiterhin möglich sind Absorptionsmessungen im Reaktionsträger durch die Erfassung

von Lichtsignalen, welche die Mikrokanäle und Reaktionsbereiche im Durchlichtverfahren durchqueren oder im Rücklichtverfahren reflektiert werden. Dies kann zum Beispiel für eine erweiterte qualitative Qualitätssicherung genutzt werden.

5

Die Vorteile dieses erfindungsgemäßen mikrofluidischen Reaktionsträgers sind vielfältig: Zum einen werden die Reaktionsprodukte von jedem Reaktionsbereich abgeführt, ohne daß ein weiterer Reaktionsbereich mit den Reaktionsprodukten in Berührung kommt. Dies ermöglicht die Durchführung von Reaktionen für die Synthese und Analyse in den Reaktionsbereichen, welche Reaktionsprodukte (Endprodukte oder Zwischenprodukte) erzeugen, die für andere Reaktionsbereiche schädlich wären.

10

Im Vergleich zu planaren Flächen haben die dreidimensionalen Mikrokanäle eine größere als Festphase nutzbare Oberfläche.

15

Die Verwendung von Mikrostrukturen reduziert die für die Reaktionen benötigte Fluidmenge und erhöht gleichzeitig die Reaktionsgeschwindigkeit. Dies gilt sowohl für kovalente Bindungen wie auch zum Beispiel für die Hybridisierungszeiten bei Anwendungen in der DNA, RNA, PNA, LNA-Analytik oder bei Proteinanwendungen.

20

Durch transparente Deckschichten werden Photoreaktionen zum Beispiel für die lichtgesteuerte Synthese von DNA, RNA, PNA, LNA oder Proteinen, etc. ermöglicht.

25

Außerdem wird durch die transparenten Deckschichten eine permanente Prozesskontrolle für die Regelung der Reaktionen sowie der Fluidik im Reaktionsträger ermöglicht. Dadurch werden die Fehler sowohl bei der Produktion als auch bei der Detektion deutlich reduziert, womit sich die Zahl der auswertbaren Messungen pro Material- und Zeiteinsatz erhöht.

30

- 16 -

Durch eine geeignete Auslegung der Geometrie der einzelnen Reaktionsbereiche sowie der Mikrokanäle zwischen den Reaktionsbereichen lassen sich die Strahlengänge unter Berücksichtigung der auftretenden Brechungsindizes im Reaktionsträger gezielt beeinflussen.

5

Die erfindungsgemäßen fluidischen Mikroprozessoren können als einfache Komponenten für den einmaligen Gebrauch ausgeführt werden. Prinzipiell sind hier kostengünstige Kunststoff- Strukturen zu bevorzugen, aber auch Glas- und Silizium oder auch Materialkombinationen sind als Ausführungen möglich. Die schnelle und kostengünstige Produktion wird eine Vielfalt von individuellen Anwendungen ermöglichen, bei denen z.B. unter Berücksichtigung von Sequenz- und Gendatenbanken im Internet gezielt Sonden-Arrays synthetisiert und analysiert werden können.

10

Dabei finden die Reaktionen immer an den Wänden der Mikroreaktionskanäle statt. Folglich sind die Reaktionsbereiche immer dreidimensional ausgeprägt und haben eine erheblich größere Oberfläche als die planare Grundfläche. Durch diese dreidimensionale Geometrie ist also die nutzbare Reaktionsoberfläche stark vergrößert. Diese Größe der Oberfläche ist für die Verwendung als feste Phase von großer Bedeutung. Sie kann zum Beispiel für die Anlagerung von Oligonukleotiden bei der Synthese im Reaktionsträger ebenso von Bedeutung sein wie für die Anlagerung von vorbeiströmenden Proben-Fragmente bei einer Analyse im Reaktionsträger.

20

Die dreidimensionale Kreuz- Struktur ermöglicht Anwendungen zum Beispiel in der Oligonukleotid- Analytik oder in der Kombinatorischen Chemie etc. Durch die Verwendung der beiden sich überkreuzenden Strukturen läßt sich schnell eine Vielzahl an unterschiedlichen Kombinationen von Oligomeren oder Polymeren in den individuellen Reaktionsbereichen des Reaktionsträgers erzeugen. Dadurch ist eine sehr effiziente naßchemische Synthese eines Oligomer- oder Polymersondenarrays in einem Reaktionsträger möglich. Dies kann computergesteuert erfolgen, wodurch

30

- 17 -

di Erzeugung von beliebigen Nukleotidkombinationen in jedem Reaktionsbereich ermöglicht wird. Die Analyse kann ebenfalls direkt im Reaktionsträger erfolgen, wobei eine permanente Prozeßkontrolle möglich ist.

5

Durch ein entsprechendes Multiplexen der Fluide kann die Zahl der Herstellungszyklen von "Sondenarrays" reduziert werden. Für die ortsspezifische Erzeugung einer Vielzahl unterschiedlicher Oligo- oder Polymersonden von beispielsweise 20 Basen Länge auf einer planaren Oberfläche mittels örtlicher Photoaktivierung benötigt man in jeder Ebene vier Synthesezyklen, was durch die vier verschiedenen Basen bedingt ist. Insgesamt werden also $4 \times 20 = 80$ Zyklen benötigt. Dabei besteht keine systematische Möglichkeit die Anzahl an Synthesezyklen zu reduzieren. Bei der Synthese im mikrofluidischen Reaktionsträger bietet sich hingegen die Möglichkeit, die Einsatzstoffe, also die Mono- oder Oligomere, gleichzeitig auf mikrofluidische Subbereiche zu verteilen. Dadurch lassen sich die Synthesezyklen bei Verwendung von Tetrameren beispielsweise auf minimal 5 Zyklen reduzieren. Die genaue Anzahl der für einen spezifischen Sondenarray benötigten Zyklen ist für jedes Sondenmuster individuell und kann nur als statistischer Mittelwert angegeben werden, wenn die Anzahl an Reaktionsbereichen im Reaktionsträger, die Anzahl an parallelen fluidischen Subräumen und die Länge der zu synthetisierenden Oligomere vorgegeben ist.

10

15

20

25

30

Folgende Verfahren werden mit dem erfindungsgemäßen Reaktionsträger anwendbar: Neben der Synthese von Oligomeren und Polymeren bis zu ganzen Genen und Genomen bietet sich die Möglichkeit des "de novo - Sequenzierens von nicht bekannten Polymeren wie DNA, RNA, PNA, LNA, Proteinen und anderen durch einen Sequenzvergleich mit aufbereitetem Probenmaterial. Darüber hinaus möglich ist das Re - Sequenzieren von Polymeren, also der Vergleich von bekannten mit unbekannten Sequenzen, wobei die bekannten Sequenzen gezielt ausgewählt werden. Ebenfalls

möglich ist die Herstellung von Substanzbibliotheken für Screening- und Analyseverfahren, insbesondere zur Nukleinsäure-Analyse über Hybridisierung.

5 In dem erfindungsgemäßen mikrofluidischen Reaktionsträger lassen sich alle Vorgänge von der Synthese bis zur Analyse einfacher oder komplexer Moleküle integrieren und diese sehr effizient durchführen. Dies ermöglicht zum Beispiel die flexible und kostensparende Analyse einer großen Zahl von Polymeren durch Bereitstellen einer Vielzahl von individuellen und
10 spezifischen Polymersonden in miniaturisiertem Format mit anschließendem Vergleich der Sonden mit Analyten des Probenmaterials. Dadurch kann in Screening- und Analyseverfahren eine große Menge an Meßdaten erzeugt werden und somit die Informationsfülle biologischer Systeme effizient in kürzester Zeit ganzheitlich bewältigt werden.

15 Anwendungsfelder sind außerdem Verfahren und Geräte zur kontinuierlichen, diskreten Fragmentanalyse, welche durch die vorliegende Erfindung beschleunigt und damit effizient einsetzbar gemacht werden, sowie prinzipiell alle Anwendungen der Oligo/Polymeranalyse wie bei Liquid
20 Chromatographie/High Pressure Liquid Chromatographie, Gaschromatographie, Dünnschichtchromatographie, Gelelektrophorese, Kapillarelektrophorese, Massenspektrometrie etc. sowie alle Anwendungen von "Sonden Arrays". Weiterhin unterstützt wird damit die Substanzentwicklung und das Austesten von entsprechenden Substanzen
25 u.a. in der Pharmaforschung. Weitere wichtige Anwendungsgebiete sind die Molekulare Diagnostik, DNA- und/oder RNA-Analyse, Screening nach molekularen Interaktionen beispielsweise in der Immunologie, Molekularbiologie, Histologie und Kombinatorischen Chemie.

30 Bei der Gestaltung gibt es ebenso wie bei der Fertigung der Reaktionsträger eine Vielzahl von Ausführungsvarianten, die in den folgenden Skizzen dargestellt sind:

- Fig.1a zeigt eine zweidimensionale Struktur des mikrofluidischen Reaktionsträgers in der Draufsicht. Fig. 1b und 1c zeigen die dazugehörigen Schnittdarstellungen: Die Mikrokanalstruktur 1 befindet sich in der mittleren Strömungsebene 30 des Reaktionsträgers. Diese mittlere Strömungsebene wird von der unteren Deckschicht 10 und der oberen Deckschicht 20 abgeschlossen. Die Strömungsstruktur besteht aus Zuführungskanälen 2 und Abführungskanälen 3, sowie den dazwischenliegenden Reaktionskanälen 4 mit jeweils mindestens einem Reaktionsbereich.
- Fig.2 zeigt eine dreidimensionale Struktur des mikrofluidischen Reaktionsträgers in der Draufsicht. Fig. 2b, 2c und 2d zeigen die dazugehörigen Schnittdarstellungen: Die Mikrokanalstruktur 100 besteht aus der unteren Fluidzuführungsstruktur 32 mit den Mikrokanälen 102 und der oberen Abführungskanalstruktur 31 mit den Mikrokanälen 103. Dazwischen befinden sich in der mittleren Schicht 40 die annähernd senkrecht zur Zuführung und Abführung angeordneten Verbindungs- bzw. Reaktionskanäle in den Reaktionsbereichen 104. Die Deckschichten 20 und 30 sind wahlweise transparent oder lichtundurchlässig.
- Fig. 3a, 3b und 3c zeigen nochmals die Darstellungen der Fig. 2a, 2b und 2c. Dabei verdeutlichen die Schnittdarstellungen den Strömungsverlauf durch die Zuführungskanäle 102, die Reaktionskanäle 101 in den Reaktionsbereichen 104 und die Fluidabführung 103.
- Fig.4a zeigt eine dreidimensionale Kreuzstruktur des mikrofluidischen Reaktionsträgers in der Draufsicht. Fig. 4b, 4c, 4d und 4e zeigen die dazugehörigen Schnittdarstellungen: Die

- 20 -

Mikrokanalstruktur 200 befindet sich in der unteren Fluidzuführungs- und Fluidabführungsstruktur 32 mit den Mikrokanälen 202 und der oberen Fluidzuführungs- und Fluidabführungsstruktur 31 mit den Mikrokanälen 203, jeweils um 90° zueinander gedreht. Dazwischen befinden sich in der mittleren Schicht 40 die senkrecht zur Zuführung und Abführung angeordneten Verbindungs- bzw. Reaktionskanäle in den Reaktionsbereichen 204. Die Deckschichten 20 und 30 sind wahlweise transparent oder lichtundurchlässig.

Fig.5a, 5b und 5c zeigen nochmals die Darstellungen der Fig. 4a, 4b und 4c. Dabei verdeutlichen die Schnittdarstellungen der Mikrostruktur 200 den Strömungsverlauf durch die Zuführungs- und Abführungskanäle 202 und 203, sowie die Reaktionskanäle 201 in den Reaktionsbereichen 204.

Fig. 6 zeigt die Darstellung einer einzelnen zweidimensionalen Strömungsstruktur analog Fig.1 mit veränderten Querschnitten der Zuführungskanäle 2 und der Abführungskanäle 3 zur gezielten Strömungsbeeinflussung. Die Reaktionskanäle 4 mit jeweils mindestens einem Reaktionsbereich sind hier im Querschnitt unverändert, können aber auch modifiziert werden.

Fig.7a zeigt analog zu Fig.6 eine einzelne zweidimensionale Strömungsstruktur mit in der Höhe der Kanäle veränderten Querschnitten der Zuführungskanäle 2 und der Abführungskanäle 3 zur gezielten Strömungsbeeinflussung. Die Reaktionskanäle 4 mit jeweils mindestens einem Reaktionsbereich sind hier im Querschnitt ebenfalls verändert und nicht einheitlich in der Größe. Die Struktur wird durch die schräg angeordneten Deckschichten 10 und 20 geschlossen.

Fig. 8 zeigt die Darstellung einer dreidimensionalen Strömungsstruktur analog Fig. 2 und 3 mit veränderten Querschnitten der Zuführungskanäle 102 und der Abführungskanäle 103 zur gezielten Strömungsbeeinflussung. Die Reaktionskanäle in den Reaktionsbereichen 104 sind dabei in ihrer Größe unverändert.

Fig. 9 zeigt eine zu Fig. 8 analoge Darstellung, wobei die Reaktionsbereiche 104 entsprechender der Größe der Zuführungskanäle 102 und Abführungskanäle 103 unterschiedliche Größe aufweisen.

Fig.10a, 10b und 10c zeigen eine zu Fig. 3a, 3b und 3c analoge Darstellung, wobei sich die Zuführungskanäle 102 und die Abführungskanäle 103 in ihrer Höhe verändern und damit die Strömung beeinflussen. Die Reaktionsbereiche 104 und die Reaktionskanäle 101 sind, bedingt durch die Dicke der mittleren Strukturschicht 40, einheitlich lang.

Fig.11a, 11b, 11c, 11d und 11e zeigen eine dreidimensionalen Kreuzstruktur der Strömung in einer zu Fig. 4a, 4b, 4c, 4d und 4e und 5a, 5b und 5c analogen Darstellung mit veränderten Querschnitten der Zuführungskanäle 202 und Abführungskanäle 203 zur gezielten Strömungsbeeinflussung. Die Reaktionskanäle in den Reaktionsbereichen 204 sind dabei von unveränderter Größe.

Fig.12a zeigt die Darstellung der Fig. 5c der Kreuzstruktur mit zwei Detailvarianten 12b und 12c. Das Detail 12b stellt die Struktur aus den Deckschichten 10 und 20 sowie einer mittleren Schicht 40 mit den Reaktionsbereichen in den Reaktionskanälen 201 sowie den Zuführungskanälen 202 und

- 22 -

den Abführungskanälen 203 dar. Im Detail 12c sind die Reaktionskanäle 201 aus der Variante 12b jeweils durch eine dreischichtige Mikrostruktur ersetzt. Diese umfaßt zwei Schichten 301 und 303 zur Glättung und Stabilisierung der Zu- und Abströmung 202 und 203 sowie einer eigentlichen Reaktionsschicht 302 aus weiteren Mikrokanälen oder beispielsweise einem Glasflies.

Fig.13

zeigt eine Anschlußvariante der Mikro-Kreuzstruktur 200 nach Fig. 4a, 4b, 4c, 4d, 4e und 5a, 5b und 5c mit zwei Mikroanströmungskanalvarianten 401 und 402. Beide Varianten verbinden einen Kanal für die Fluidversorgung 400 jeweils mit allen parallelen Kanälen 202 und 203 der beiden Ebenen. So können sämtliche Reaktionsbereiche 204 gleichzeitig auf verschiedenen Zu- und Abführungsvarianten mit Fluid gespült werden.

Fig.14

zeigt eine zu Fig.13 analoge Darstellung mit zwei in die Fluidversorgung integrierten Ventilen 500. Diese versorgen die Mikrokanalstruktur 200 über die Kanäle in der einen Ebene 202 und der anderen Ebene 203. Dadurch können die Reaktionskanäle in den Reaktionsbereichen 204 mit Fluid gespült werden. Es können ein, mehrere oder alle Reaktionsbereiche 204 gleichzeitig mit Fluid gespült werden. Durch die Ventilstellung und die Strömungsrichtung durch die Reaktionskanäle können schnell beliebige Fluidversorgungszyklen realisiert werden. Hierzu sind nur die Ventile 500 zu verstellen und mit Unter- oder Überdruck zu beaufschlagen. Auch die einheitlichen Zuführungen 400, hier mit der Kanalvariante 402, können in die Fluidzyklen integriert werden.

- Fig.15a zeigt eine Ausführungsvariante des Ventils 500 aus Fig.14 mit weiteren Schnittdarstellungen 15b und 15c. Das Ventil ist horizontal in Mikrotechnik ausgeführt. Es besteht im wesentlichen aus einer Scheibe 509 und einer Platte 600. Die Platte ist mit der Mikrostruktur 200 über Kanäle 601 bis 604 verbunden, so daß wahlweise die Fluide der Zuführungskanäle bzw. der Mikrotanks hinter den Kanälen 501 bis 504 in die Kanäle 202 der Mikrostruktur gepumpt werden können. Die Zuordnung kann durch Drehen der Ventilscheibe 509 seriell verändert werden. Dieses Ventil 500 kann gemäß Fig. 14 auch an beide Kanalstrukturen 202 und 203 der Kreuzstruktur 200 angeschlossen werden. Damit können die Reaktionskanäle individuell mit Fluid benetzt werden. Über eine zentrale Zuführung 510 im Ventil 500 werden analog zu den starren Zusammenführungen 401 und 402 aus Fig. 13 die einzelnen Mikrokanäle 601 bis 604 wahlweise verbunden, beispielsweise für einheitliche Bespülungen beim Reinigen oder anderen einheitlichen Schritten z.B. bei der orts aufgelösten Synthese im Reaktionsträger.
- Fig.16a zeigt eine weitere Ausführungsvariante des Multiplexventils 500 mit der Schnittdarstellung 16b. Hier sind die einzelnen Versorgungskanäle 501 bis 516 kreisförmig um den Reaktionsträger 200 angeordnet. Das Prinzip entspricht Fig.15a, 15b, 15c. Es können damit jedoch mehr oder größere Anschlüsse realisiert werden. Die Scheibe 509 befindet sich wieder auf einer zweischichtigen Grundplatte 600 und 610.
- Fig.17 zeigt einen fluidischen Reaktionsträger im Querschnitt, der durch eine Spannvorrichtung aufg. genommen ist, die mit zwei gegenüberliegenden Spannbacken 701 und 702 mit einer integrierten Strömungsführung 703 versehen ist, wobei diese

- 24 -

Strömungsführung in einer Strömungsebene 202 ohne Biegung etc. in den Kanälen auskommt. Die gleiche Anordnung ist auch für die Kanäle 203 möglich. Weiterhin dargestellt ist eine schmale Dichtfläche 705.

5

Fig.18 zeigt eine weitere Anschlußvariante mit Strömungsführung 703 mit Biegungen 704 in mindestens zwei Ebenen. Dargestellt ist weiterhin eine breite Dichtfläche 705 im Auflager 710.

10

Fig.19 zeigt eine weitere Anschlußvariante mit Strömungsführung 703 mit Biegungen 704 in mindestens zwei Ebenen. Mikrobeine 721 analog zu einem Prozessor aus der Halbleitertechnik verbinden den Aufnahmesockel 720 mit dem Reaktionsträger 200 bzw. den Kanälen 202. Die Kanäle 203 können analog angeschlossen werden. Eine Dichtung erfolgt durch die Mikrobeine 721 durch verkleben oder einstecken.

15

Fig.20 zeigt am Beispiel der Mikrobeine 721 aus Fig.19 eine Hinterspülung 803 zur Vermeidung von Ablagerungen in einer Biegung der Strömung und der damit verbundenen Verschleppungsgefahr. Diese Mikrobeine 721 sind in dem Reaktionsträger in der unteren Deckschicht 10 verankert. Durch die zweite Reihe an Reinigungsbeinen 801 kann gezielt Flüssigkeit über die Kanäle 802 in die Ecken 803 gespült werden und dadurch eine Ablagerung vermieden bzw. beseitigt werden.

20

25

Ansprüche

1. Mikrofluidischer Reaktionsträger mit einer Mehrzahl von
5 Reaktionsbereichen, dadurch gekennzeichnet, daß dieser
Reaktionsträger eine Strömungskanalstruktur für das Durchleiten von
Fluiden enthält, wobei Zuführungskanäle und dazu parallele
Abführungskanäle durch zu diesen unter einem Winkel angeordnete
Verbindungskanäle miteinander verbunden sind und besagte
10 Verbindungskanäle oder auch Teile der Zu- und Abführungskanäle als
Reaktionsbereiche dienen.
2. Mikrofluidischer Reaktionsträger nach Anspruch 1, dadurch
gekennzeichnet, daß die Strömungskanalstruktur aus drei
15 Strömungsebenen besteht, wobei die Zuführungskanäle zueinander
parallel in einer ersten Strömungsebene liegen und die
Abführungskanäle zueinander parallel in einer dritten Strömungsebene
liegen und zu diesen beiden Strömungsebenen senkrecht oder
annähernd senkrecht die Verbindungskanäle mit den
20 Reaktionsbereichen liegen.
3. Mikrofluidischer Reaktionsträger nach Anspruch 2, dadurch
gekennzeichnet, daß in einer zu der ersten und der dritten
Strömungsebene senkrechten Projektion die Zuführungskanäle der
25 ersten Strömungsebene die Abführungskanäle der zweiten
Strömungsebene unter einem Winkel kreuzen.
4. Mikrofluidischer Reaktionsträger nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, daß jeder Strömungskanal individuell über
30 ein Ventilsystem mit Fluid beströmt und entleert werden kann.

- 26 -

5. Mikrofluidischer Reaktionsträger nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Abführung des Fluids jedes Reaktionsbereichs ohne Kontakt dieses Fluids zu den anderen Reaktionsbereichen erfolgt.
- 5 6. Mikrofluidischer Reaktionsträger nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Strömungskanalstruktur einseitig mit einer transparenten Deckschicht versehen ist.
- 10 7. Mikrofluidischer Reaktionsträger nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Strömungskanalstruktur beidseitig mit einer transparenten Deckschicht versehen ist.
- 15 8. Mikrofluidischer Reaktionsträger nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die transparenten Deckschichten aus Glas oder Kunststoff bestehen und in diese Deckschichten eine Struktur von Mikrolinsen derart integriert ist, daß das einfallende Licht auf die Reaktionsbereiche fokussiert wird und das ausfallende Licht einer Nachweisreaktion entsprechend gebündelt wird.
- 20 9. Mikrofluidischer Reaktionsträger nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die transparenten Deckschichten aus einer Vielzahl von parallelen verschmolzenen Glasfasern bestehen, welche derart zu einer transparenten Wabenstruktur ausgebildet sind, daß das ein- und ausfallende Licht parallelisiert und ein seitliches reflexionsbedingtes Ausbreiten des Lichtes in der Deckschicht verhindert wird.
- 25 10. Mikrofluidischer Reaktionsträger nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Wände zwischen den Zuführungskanälen und den Abführungskanälen lichtundurchlässig ausgeführt sind.
- 30

- 27 -

- 5 11. Mikrofluidischer Reaktionsträger nach einem der Ansprüche 2 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungskanäle aus einer Vielzahl von zusammengeschmolzenen Glasfaserbündeln bestehen, wobei die Glasfaserseelen herausgeätzt sind und somit Mikrokanäle bestehen.
- 10 12. Mikrofluidischer Reaktionsträger nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Glasfaserbündel mit herausgeätzten Seelen nur im Bereich der Reaktionsbereich angeordnet werden.
13. Mikrofluidischer Reaktionsträger nach einem der Ansprüche 2 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungsebenen aus einer Siliziumschicht bestehen, in welche eine Vielzahl von kleinen Kanälen geätzt wurde.
- 15 14. Mikrofluidischer Reaktionsträger nach einem der Ansprüche 2 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere Strömungsebenen so übereinander angeordnet werden, daß sich die Reaktionsbereiche in der zu den Strömungsebenen senkrechten Projektion nicht überlagern und individuell durch Licht photoaktiviert werden können und Licht ebenfalls ortsspezifisch für jeden der Reaktionsbereiche detektiert werden kann.
- 20 15. Mikrofluidischer Reaktionsträger nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß eine programmierbare Lichtquellenmatrix für die Synthese und Analyse in den Reaktionsträger integriert wird.
- 25 16. Mikrofluidischer Reaktionsträger nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß ein Detektionseinheit in Form einer CCD-Matrix in den Reaktionsträger integriert wird.
- 30

- 28 -

17. Mikrofluidischer Reaktionsträger nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass eine Vielzahl von jeweils unterschiedlichen Rezeptoren an spezifische Bereiche an den Träger gebunden ist.
- 5 18. Mikrofluidischer Reaktionsträger nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Rezeptoren ausgewählt sind aus Nukleinsäuren, wie DNA, RNA, Nukleinsäureanaloga, wie Peptidnukleinsäuren (PNA), Peptiden und Sacchariden.
- 10 19. Mikrofluidischer Reaktionsträger nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Rezeptoren aus einzelnen Synthesebausteinen an dem Träger synthetisiert worden sind.
- 15 20. Mikrofluidischer Reaktionsträger nach einem der Ansprüche 17 - 19, dadurch gekennzeichnet, dass zwischen Rezeptor und Träger ein Baustein eingefügt ist, der eine Abspaltung des Rezeptors erlaubt.
- 20 21. Mikrofluidischer Reaktionsträger nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass nach Abspaltung des Rezeptors eine funktionelle Gruppe auf dem Träger zurückbleibt, welcher zur Synthese eines neuen Rezeptors geeignet ist.
- 25 22. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der Ansprüche 6 bis 21, wobei durch die transparente Deckschicht Lumineszenz- und Fluoreszenzmessungen im Rücklichtverfahren durchgeführt werden.
- 30 23. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der Ansprüche 7 bis 22, wobei jeder Reaktionsbereich über eine programmierbare Lichtquellenmatrix Licht definierter Wellenlänge ausgesetzt wird und über besagtes Licht und besagte Fluidversorgung

- 29 -

biochemisch funktionalisiert wird und gleichzeitig über die zweite transparente Deckschicht alle Vorgänge im Reaktionsträger optisch überwacht werden.

- 5 24. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der Ansprüche 7 bis 22, wobei durch die beiden transparenten Deckschichten Lumineszenz- und Fluoreszenzmessungen sowie Absorptionsmessungen im Durchlichtverfahren durchgeführt werden.
- 10 25. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur naßchemischen Synthese von Oligomer- oder Polymersonden wie DNA, RNA, PNA, LNA und anderen.
- 15 26. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur integrierten Synthese und Analyse von Polymeren.
- 20 27. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur optischen Analyse der Hybridisierung von Polymersonden mit komplementären Fragmenten.
- 25 28. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur effizienten hochparallelen kombinierten naßchemischen und lichtgesteuerten Synthese von Oligomer- oder Polymersonden wie DNA, RNA, PNA, LNA, Proteinen und anderen sowie zur anschließenden optischen Analyse der Hybridisierung mit komplementären Fragmenten.
- 30 29. Verwendung eines mikrofluidischer Reaktionsträgers nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur lichtgesteuerten Synthes von Oligomer- oder Polymersonden wie DNA, RNA, PNA, LNA und anderen sowie zur

- 30 -

anschließenden optischen Analyse der Hybridisierung mit komplementären Fragmenten.

- 5 30. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur individuellen Benetzung und biochemischen Funktionalisierung jedes Reaktionsbereiches im Reaktionsträger.

Fig. 1b

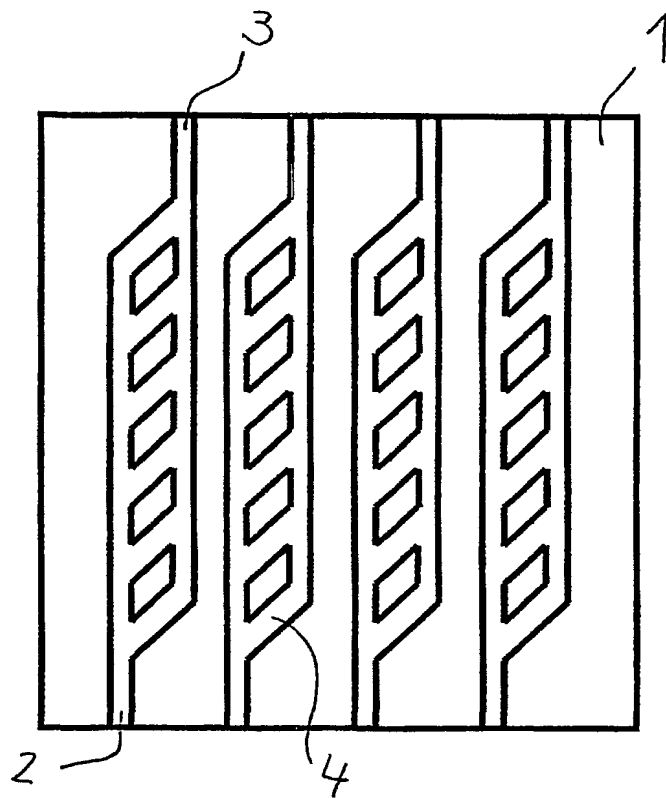
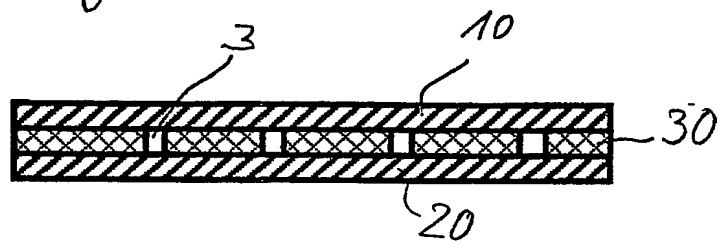
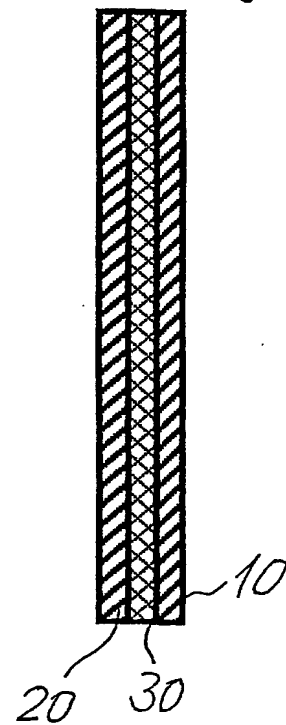
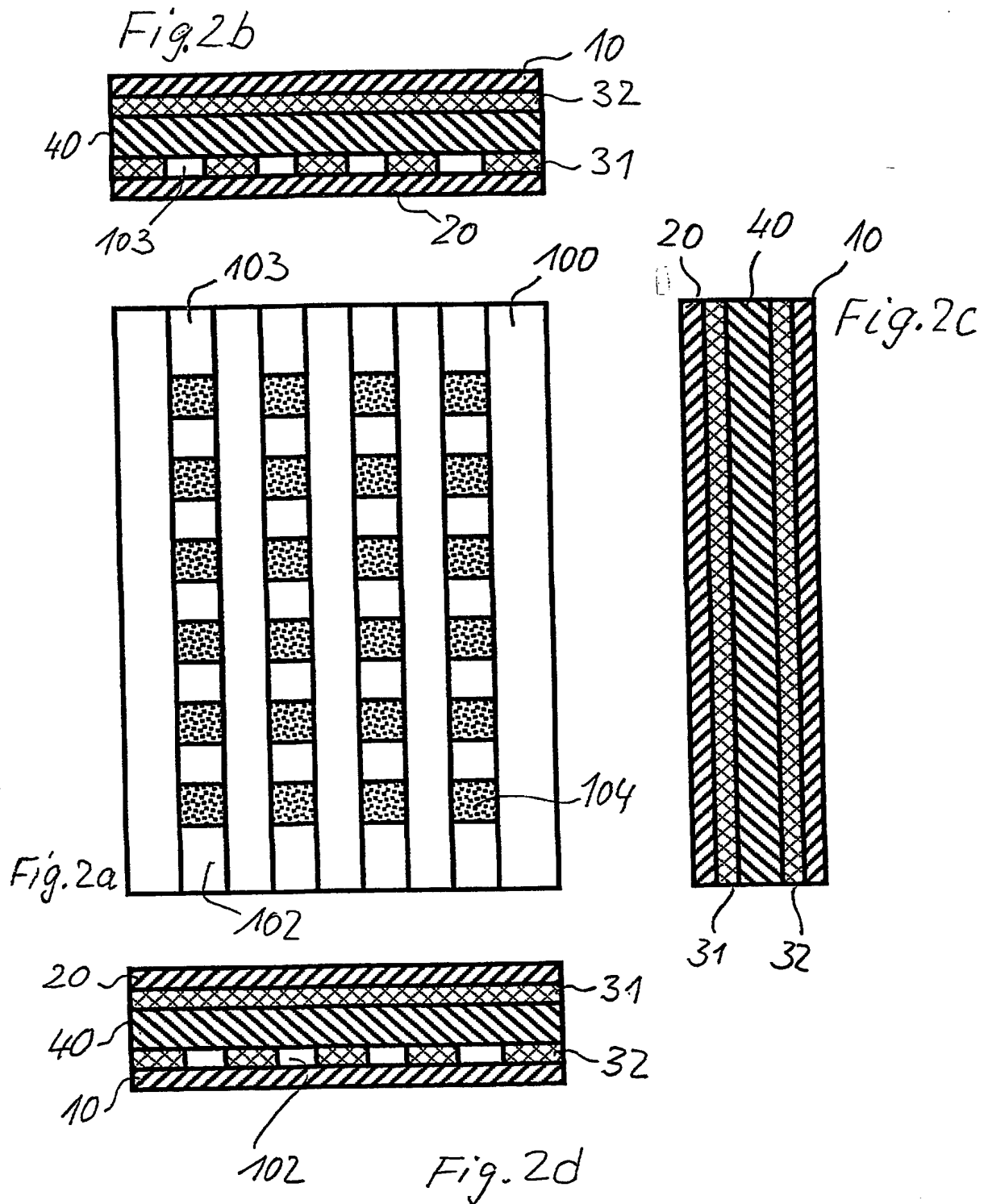
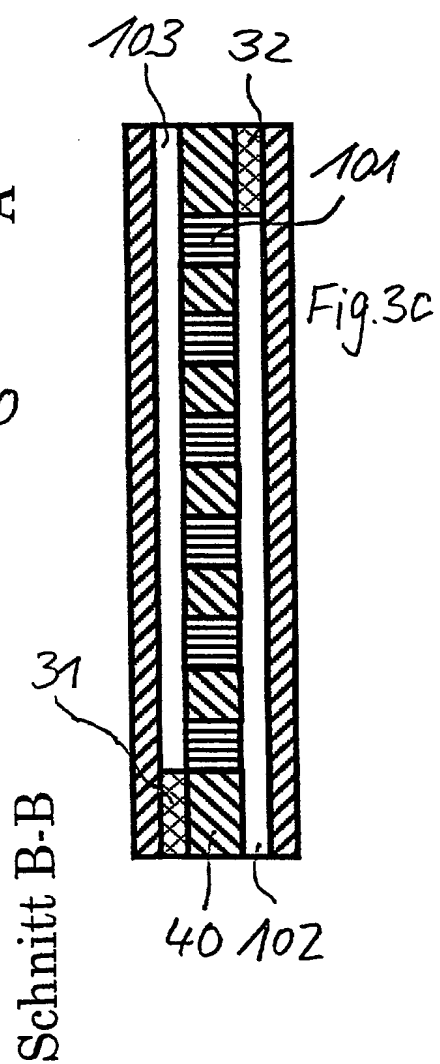
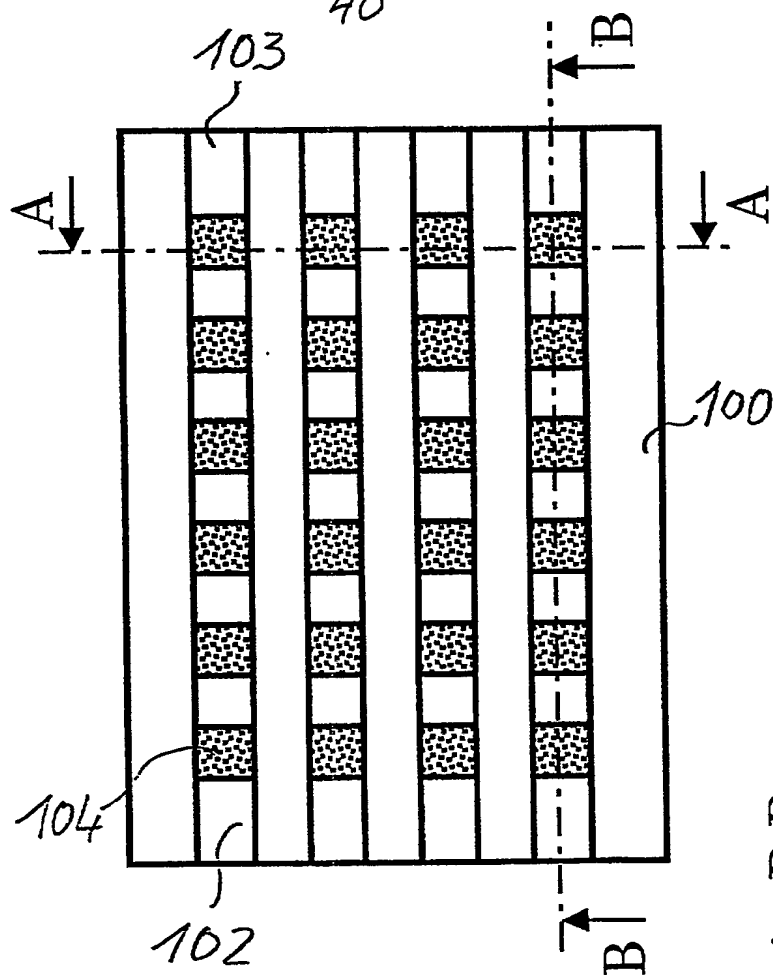
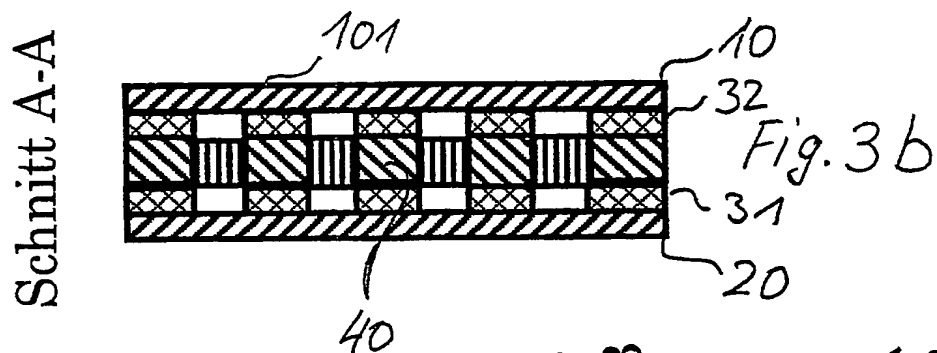


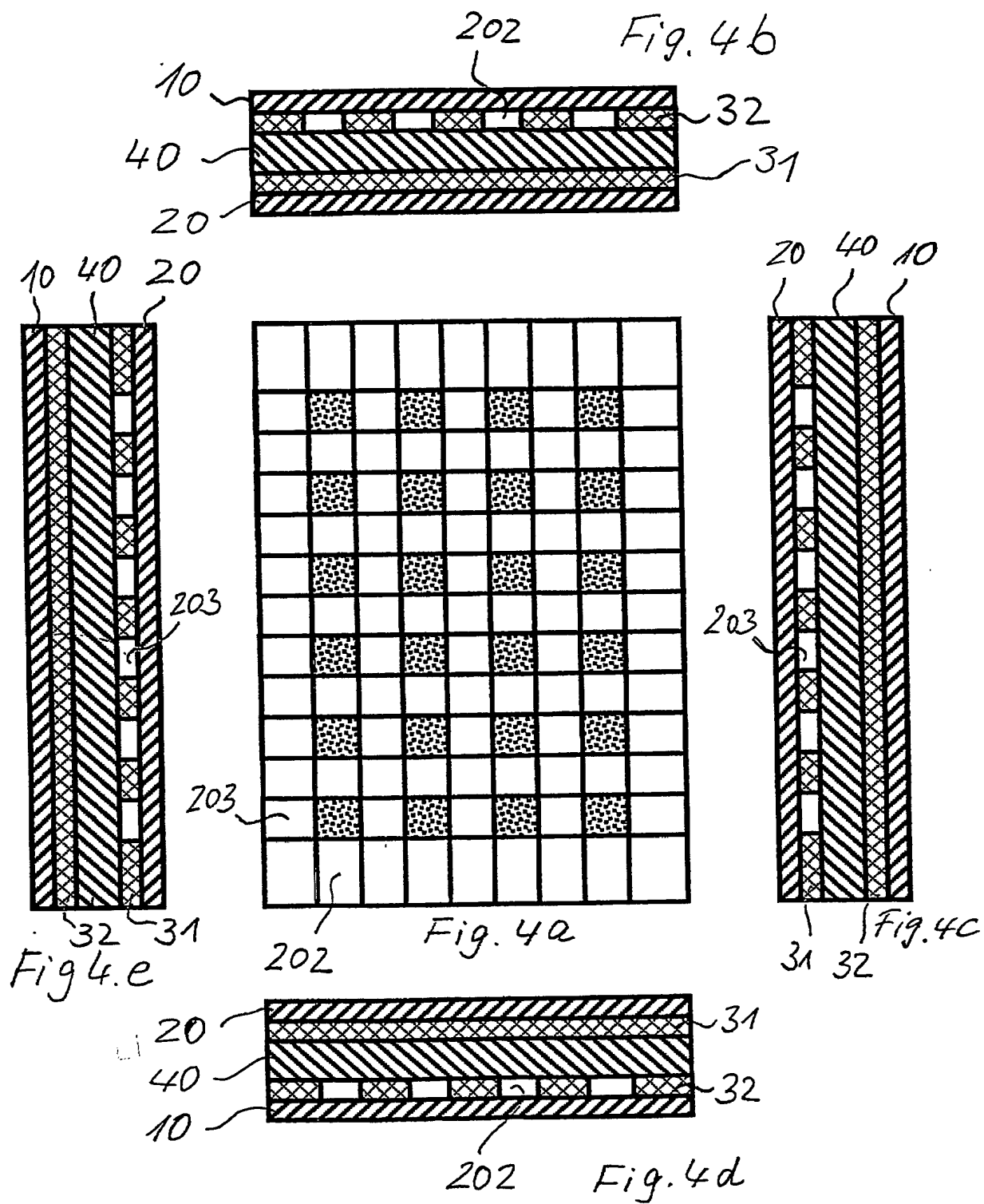
Fig. 1a

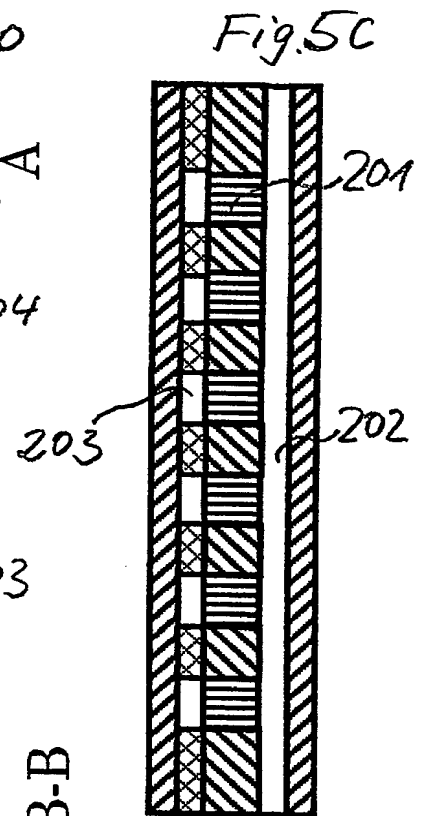
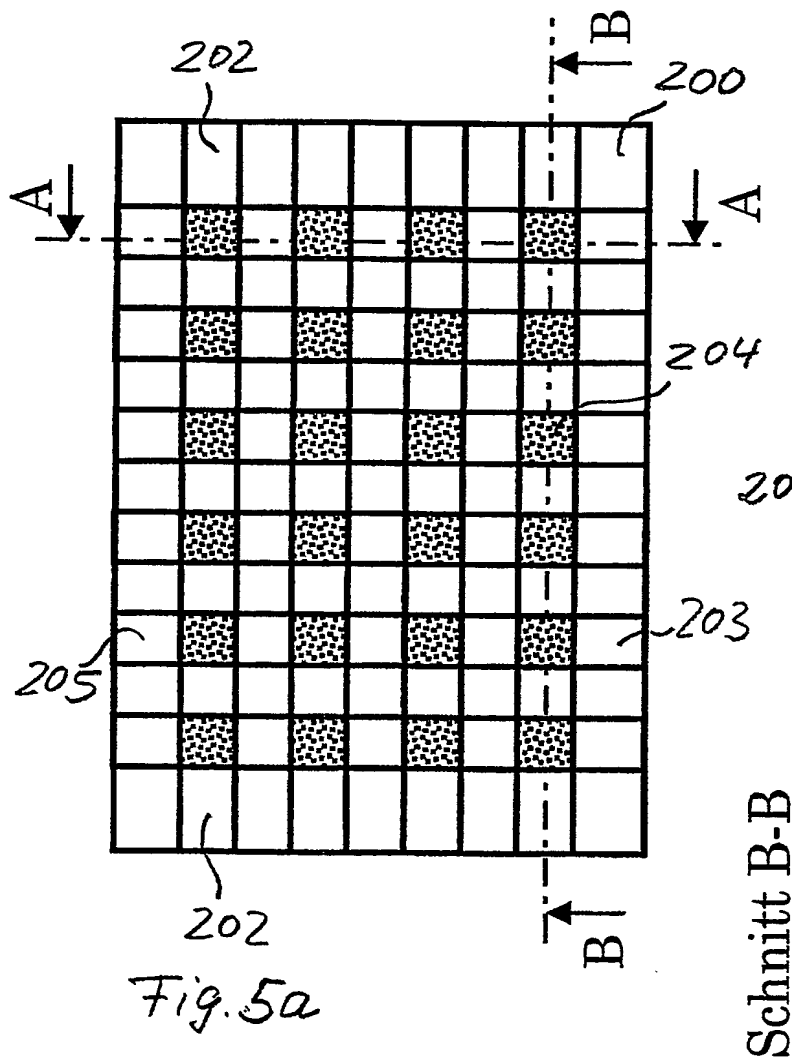
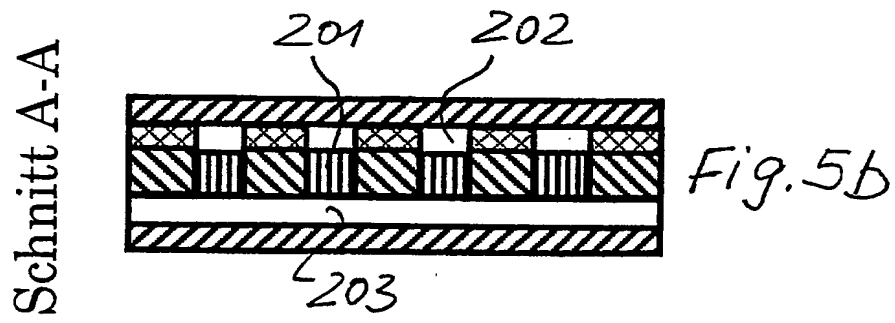
Fig. 1c

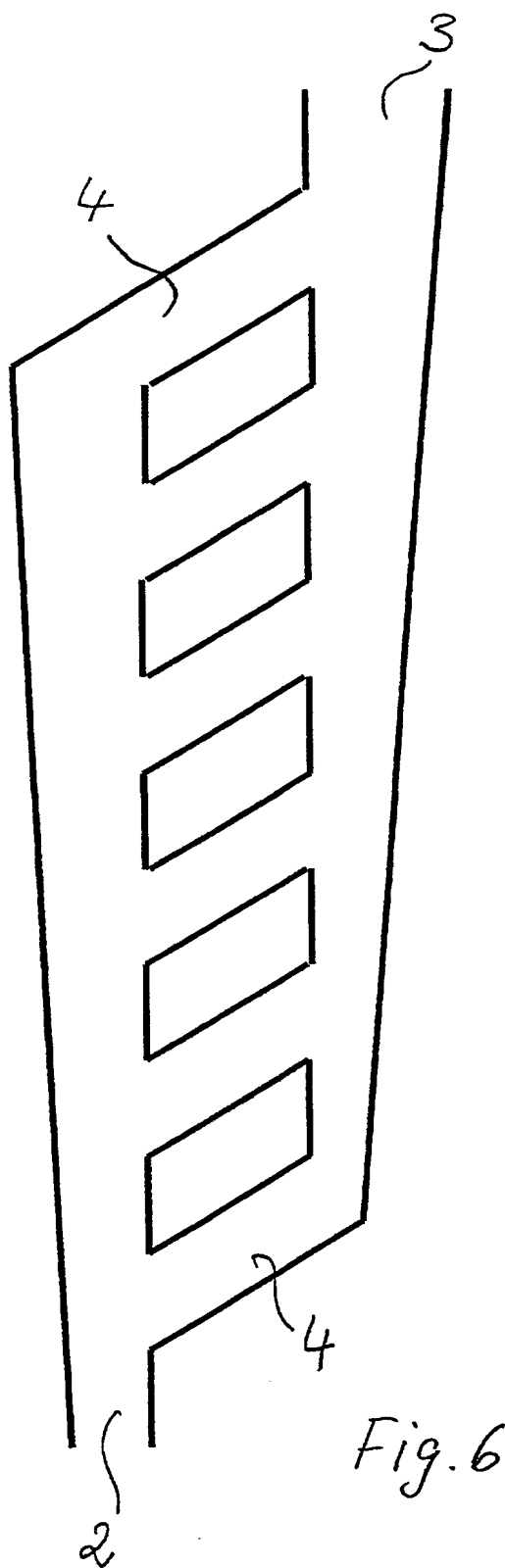












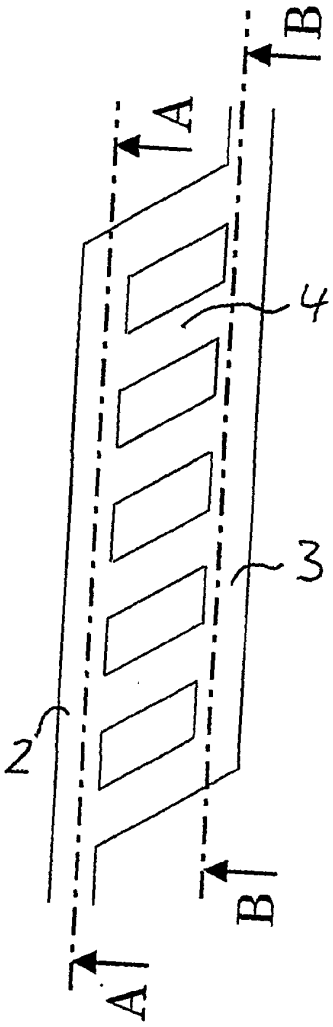


Fig. 7a

Schnitt A-A

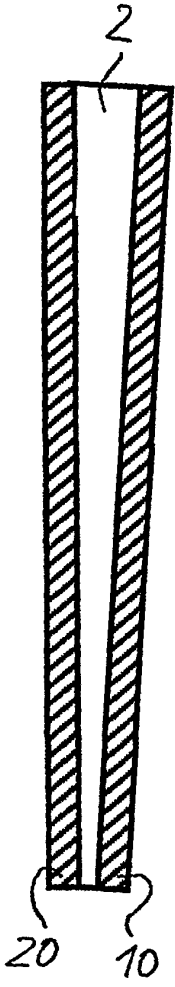


Fig. 7b

Schnitt B-B

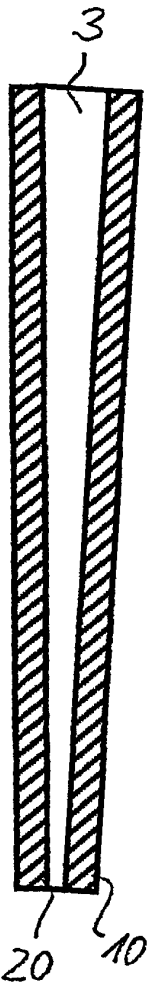
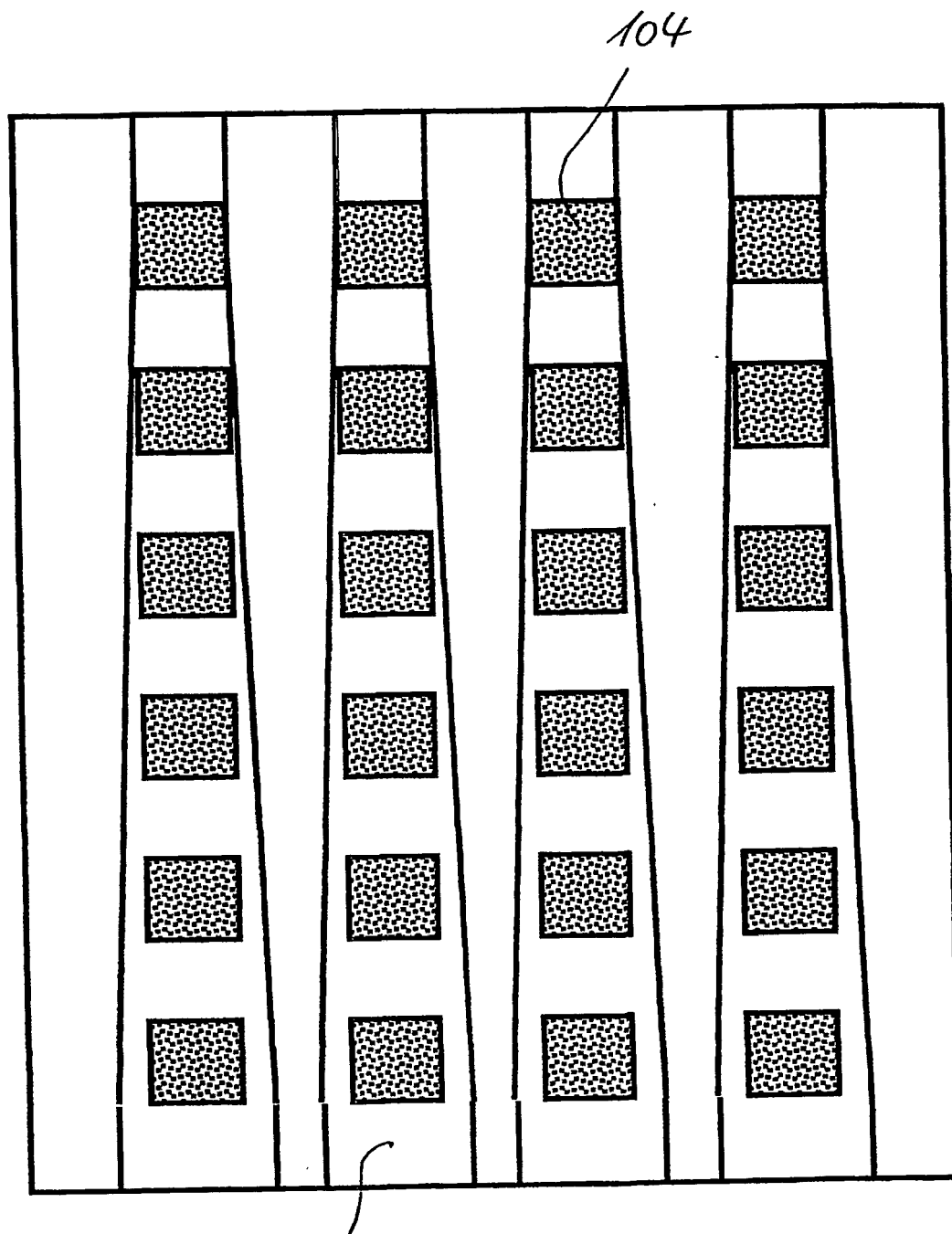


Fig. 7c



102/103

Fig. 8

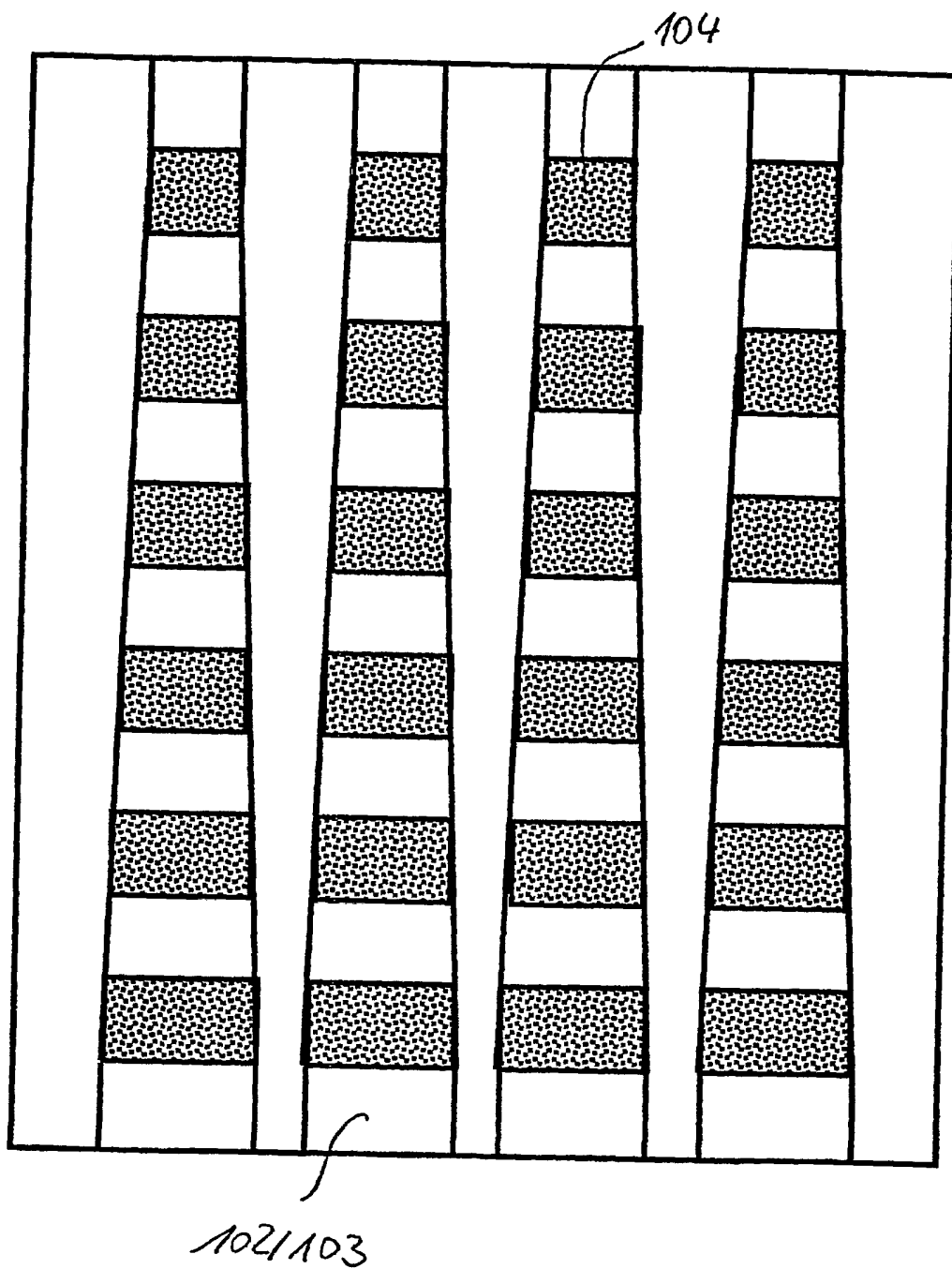
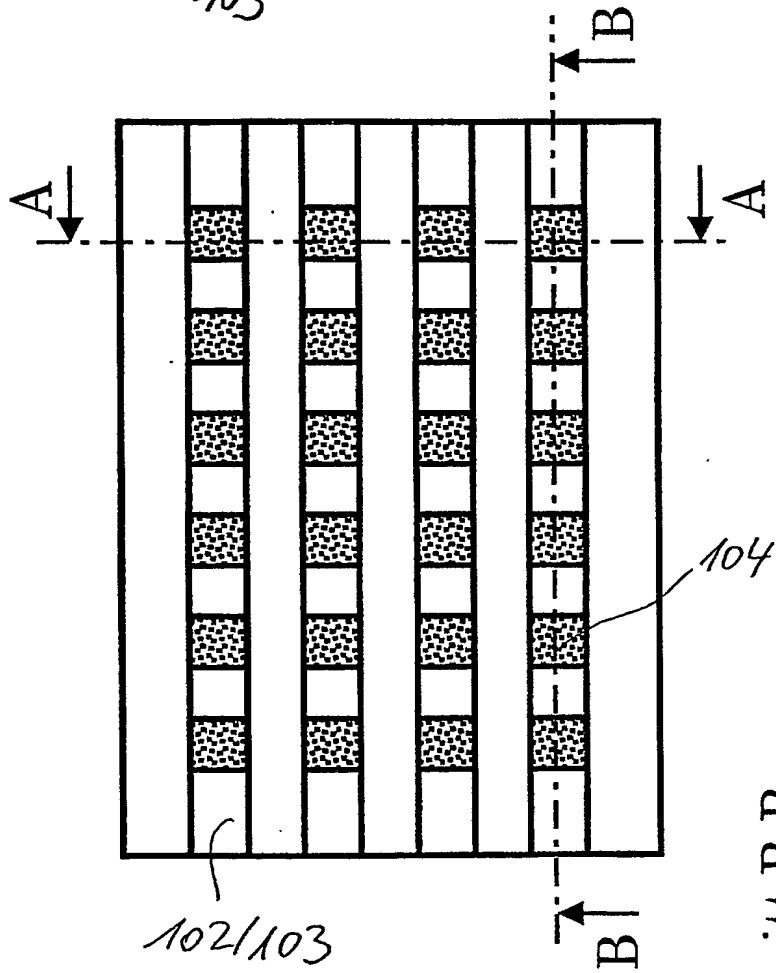
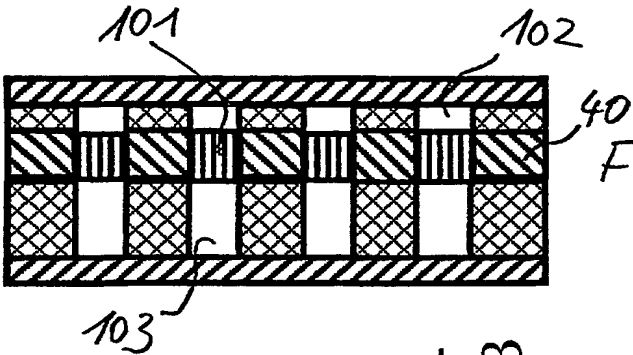


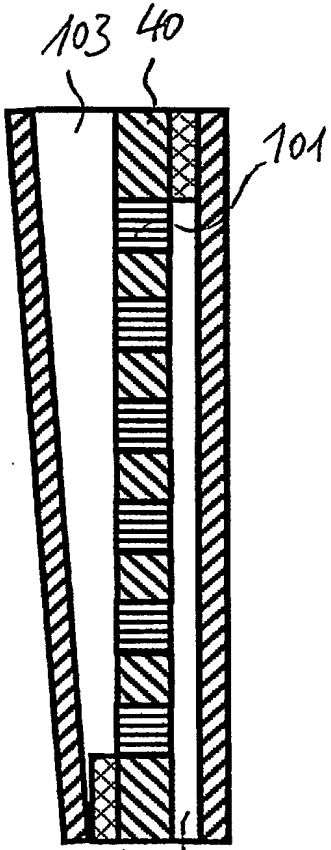
Fig. 9

Schnitt A-A



102/103
Fig. 10a

Schnitt B-B



102
Fig. 10c

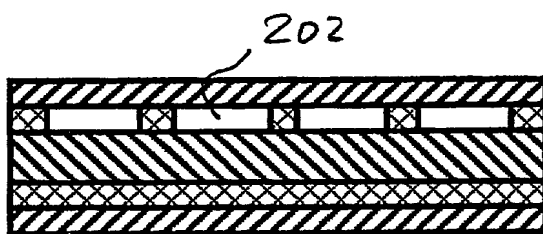


Fig. 11b

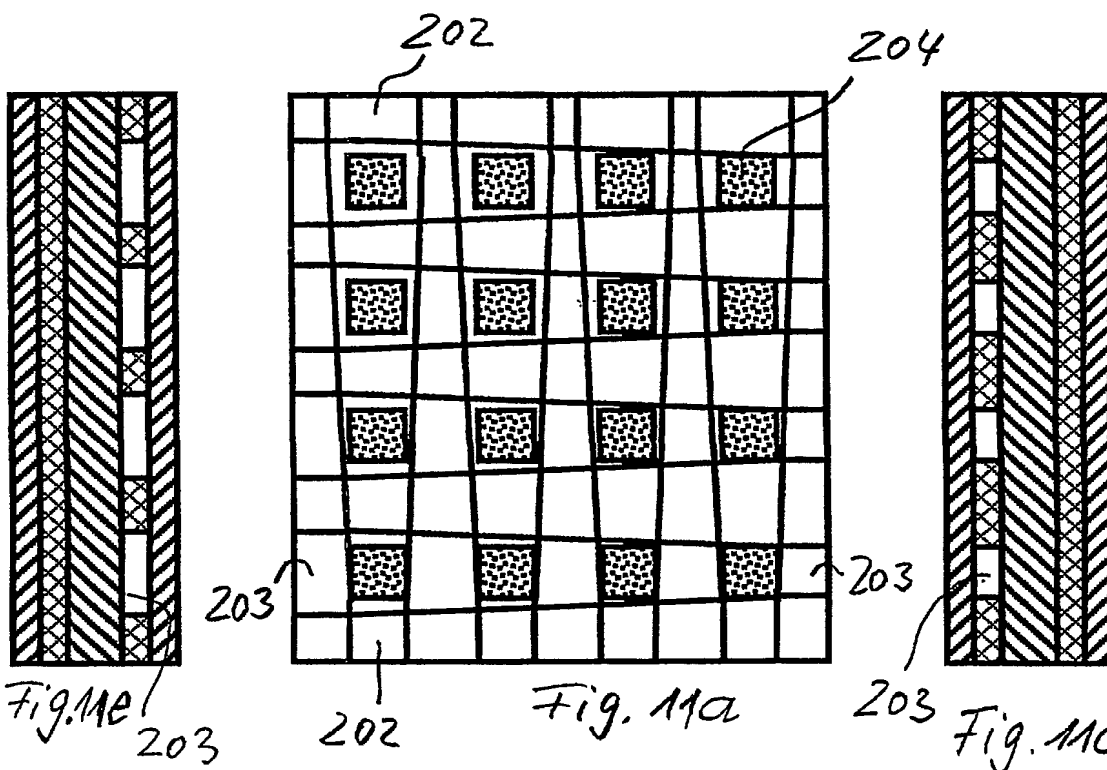


Fig. 11e

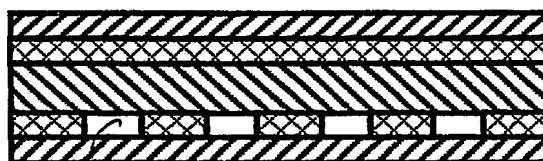
203

202

Fig. 11a

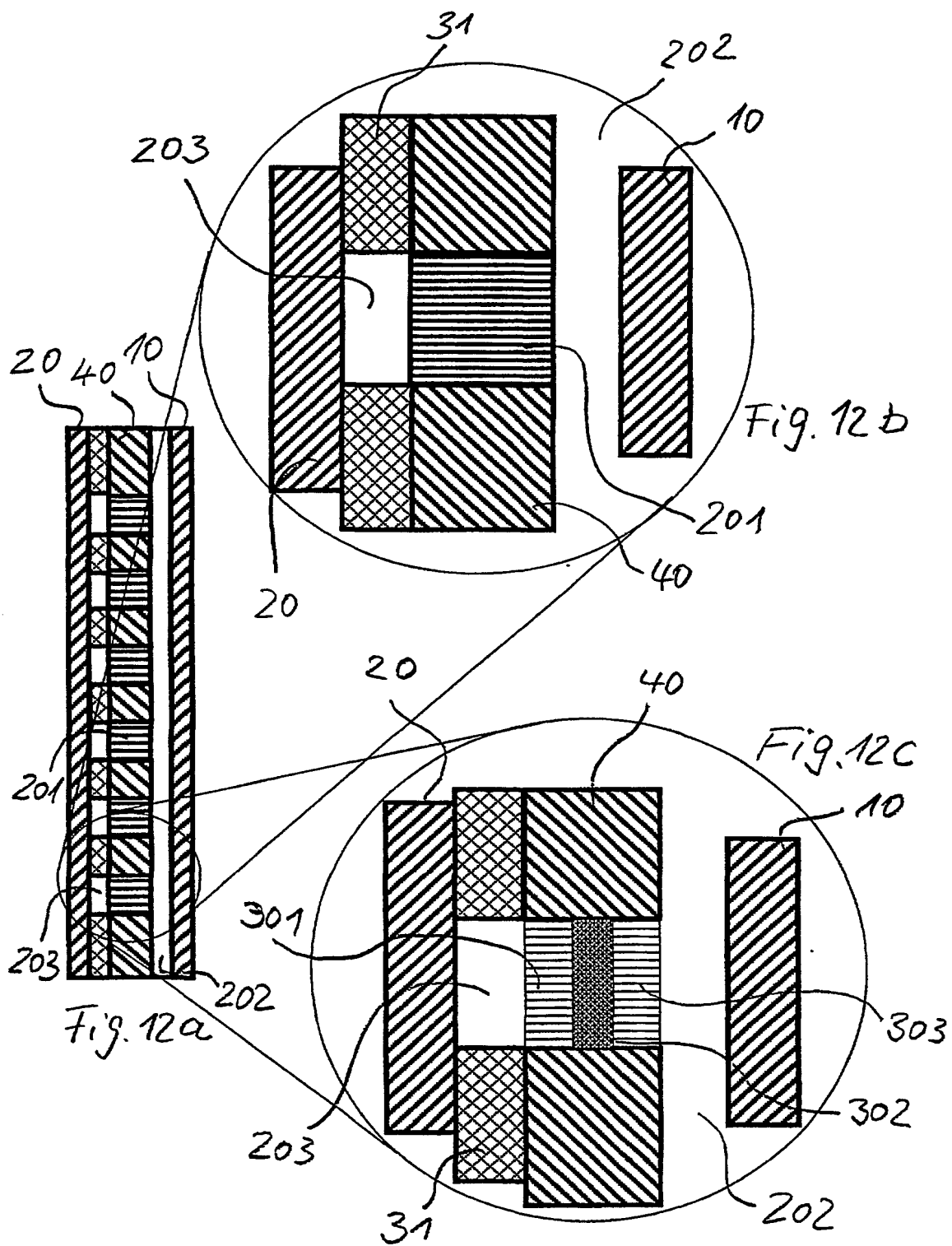
203

Fig. 11c



202

Fig. 11d



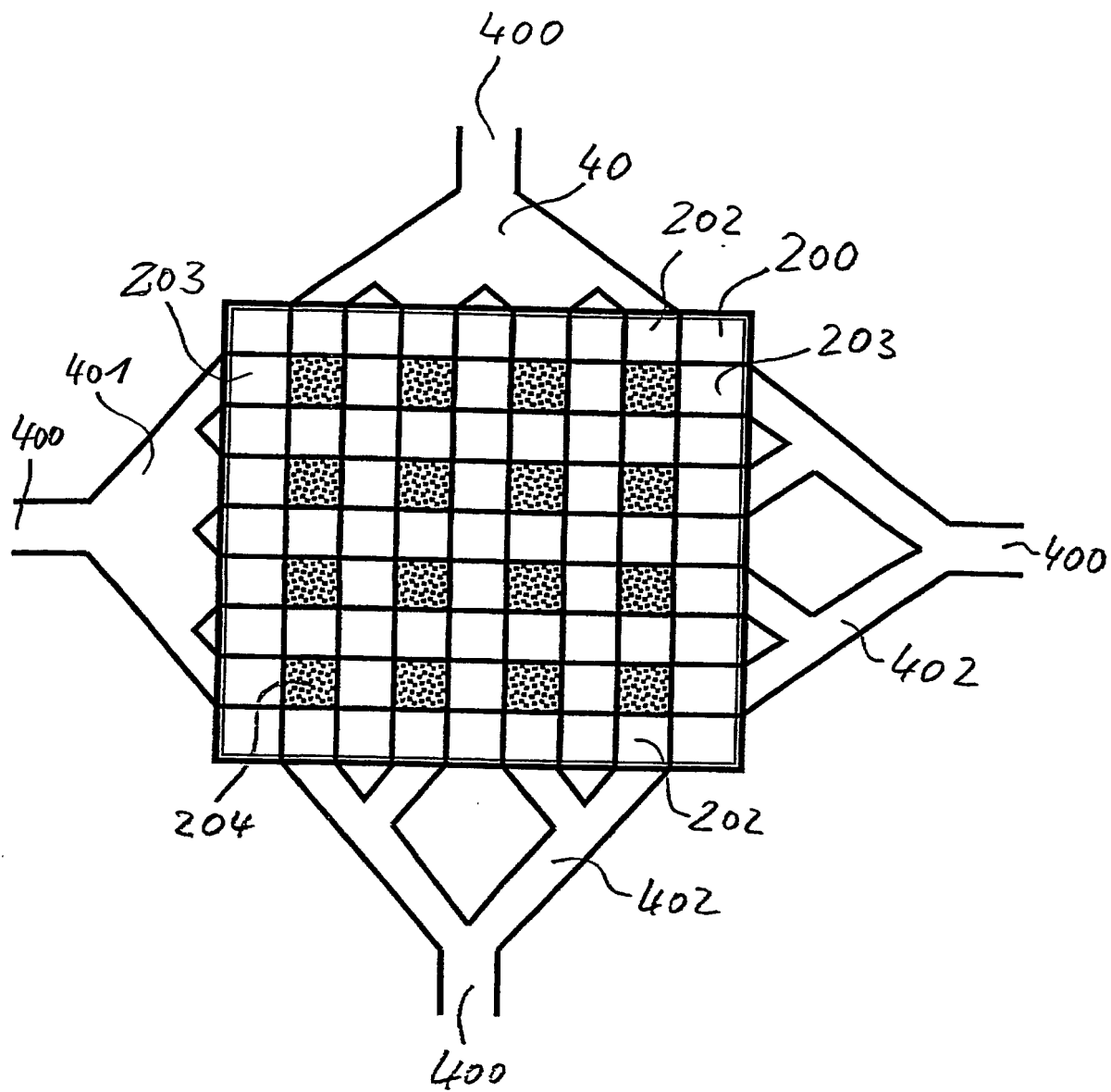


Fig. 13

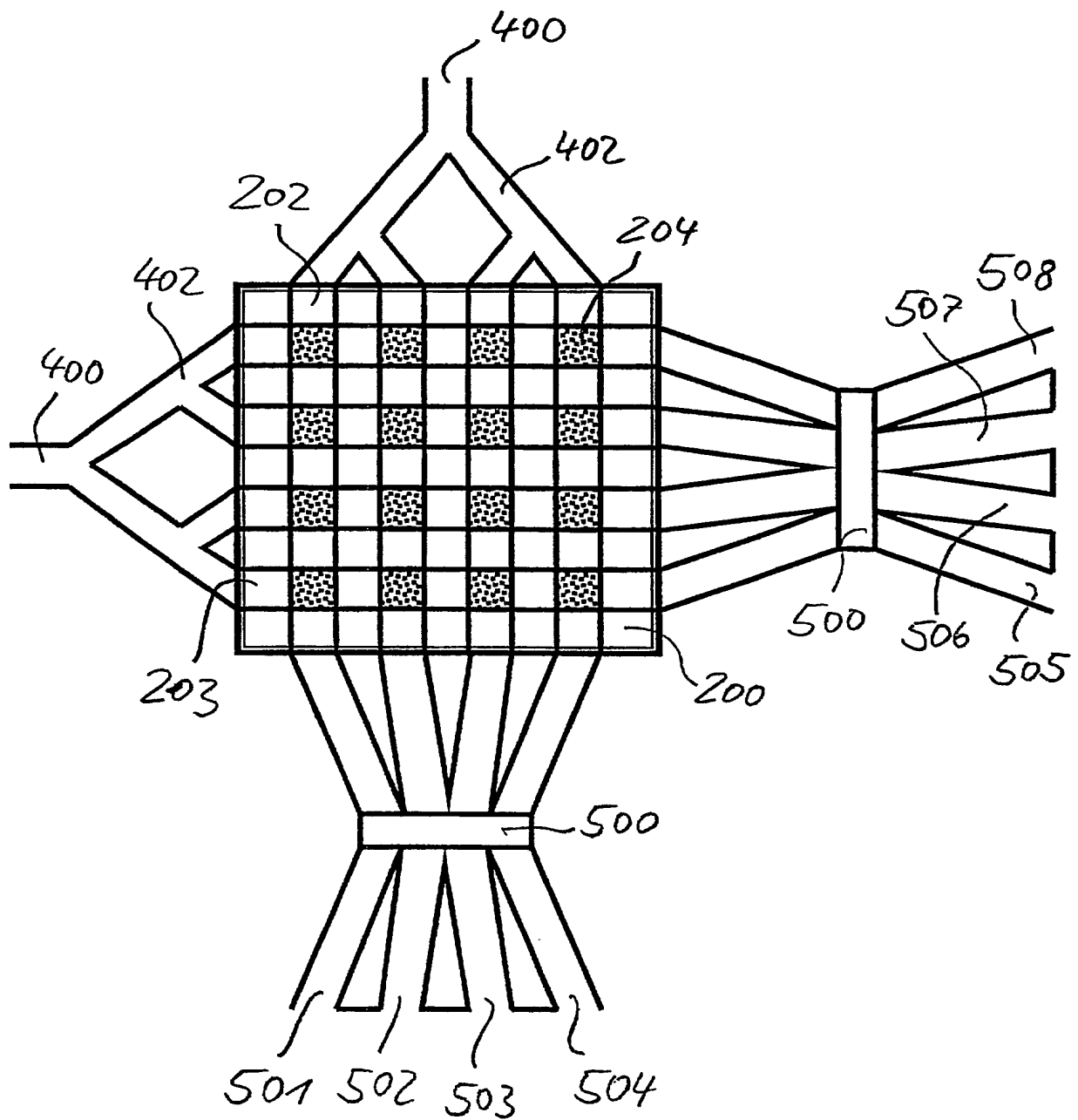
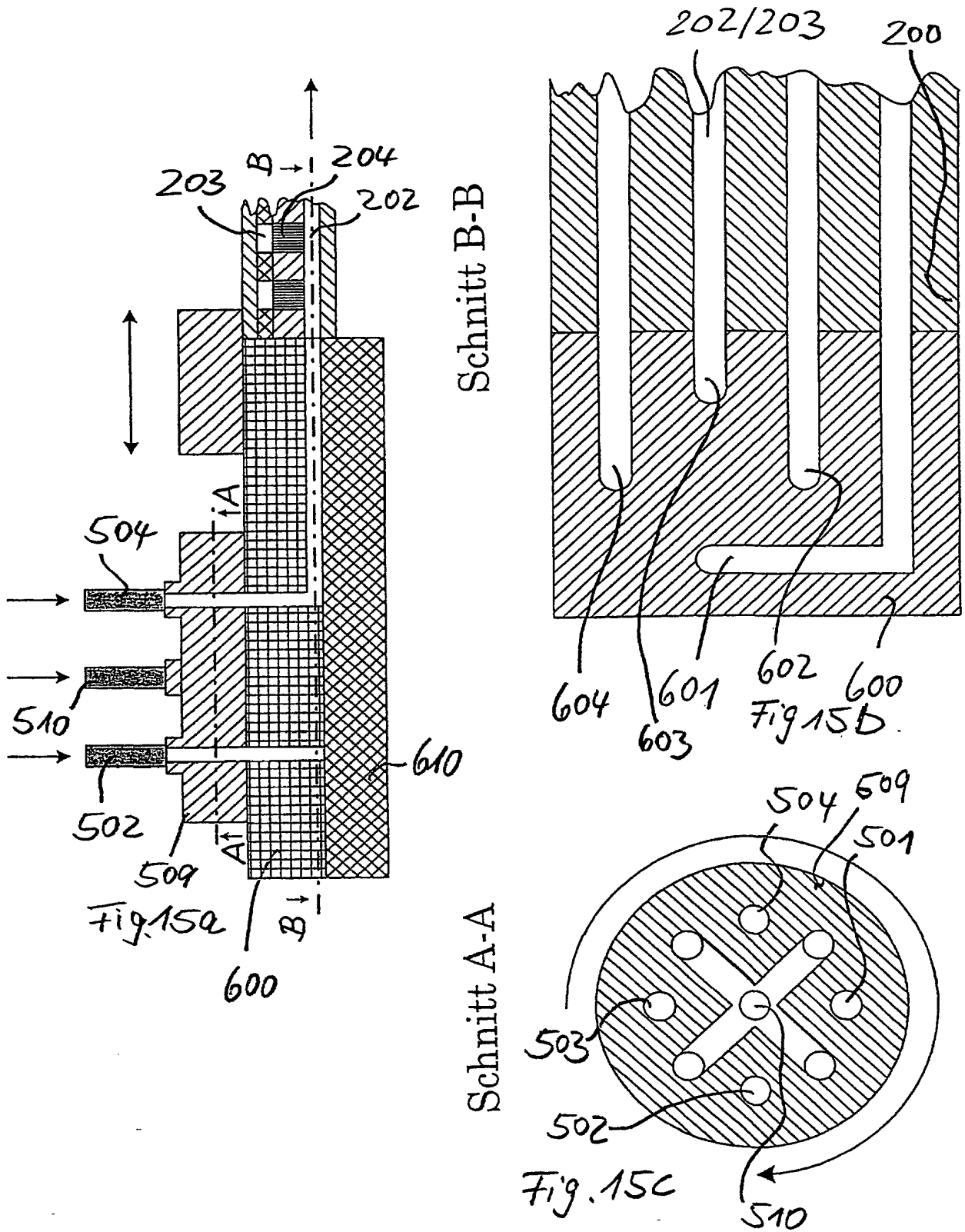
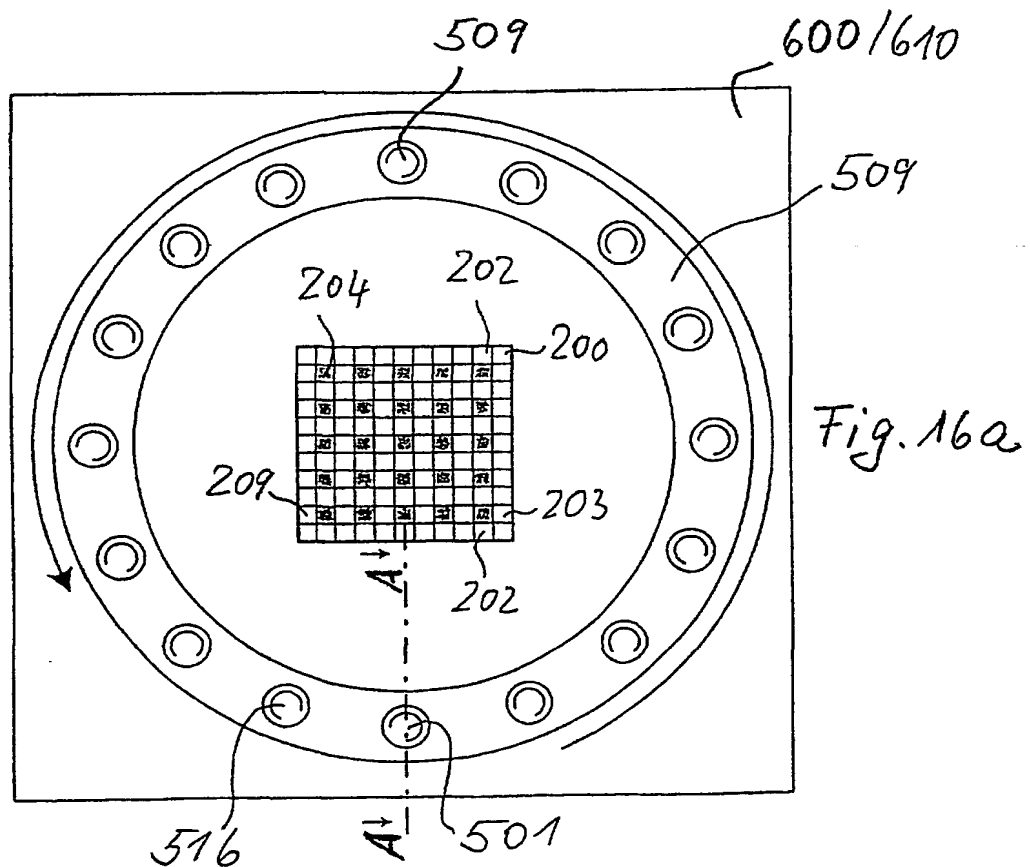
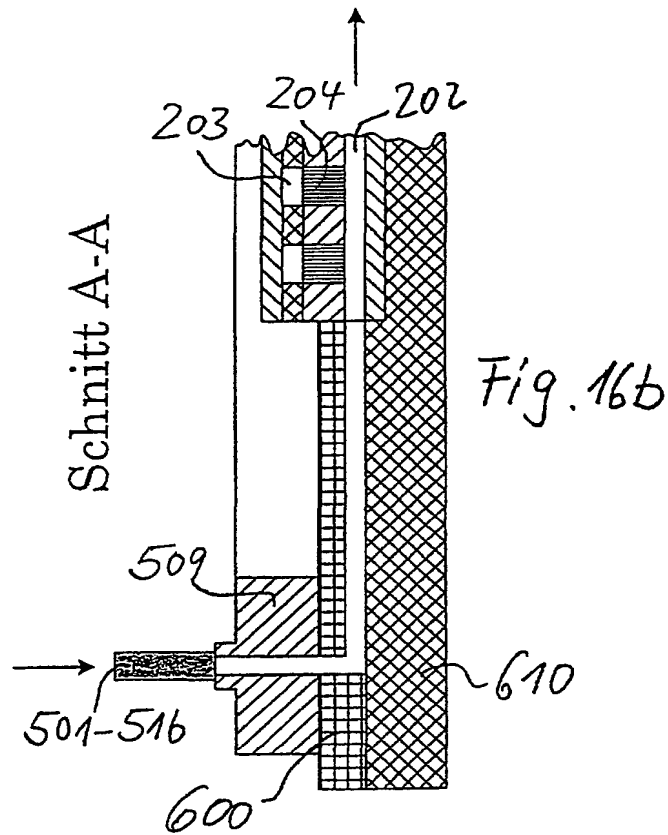
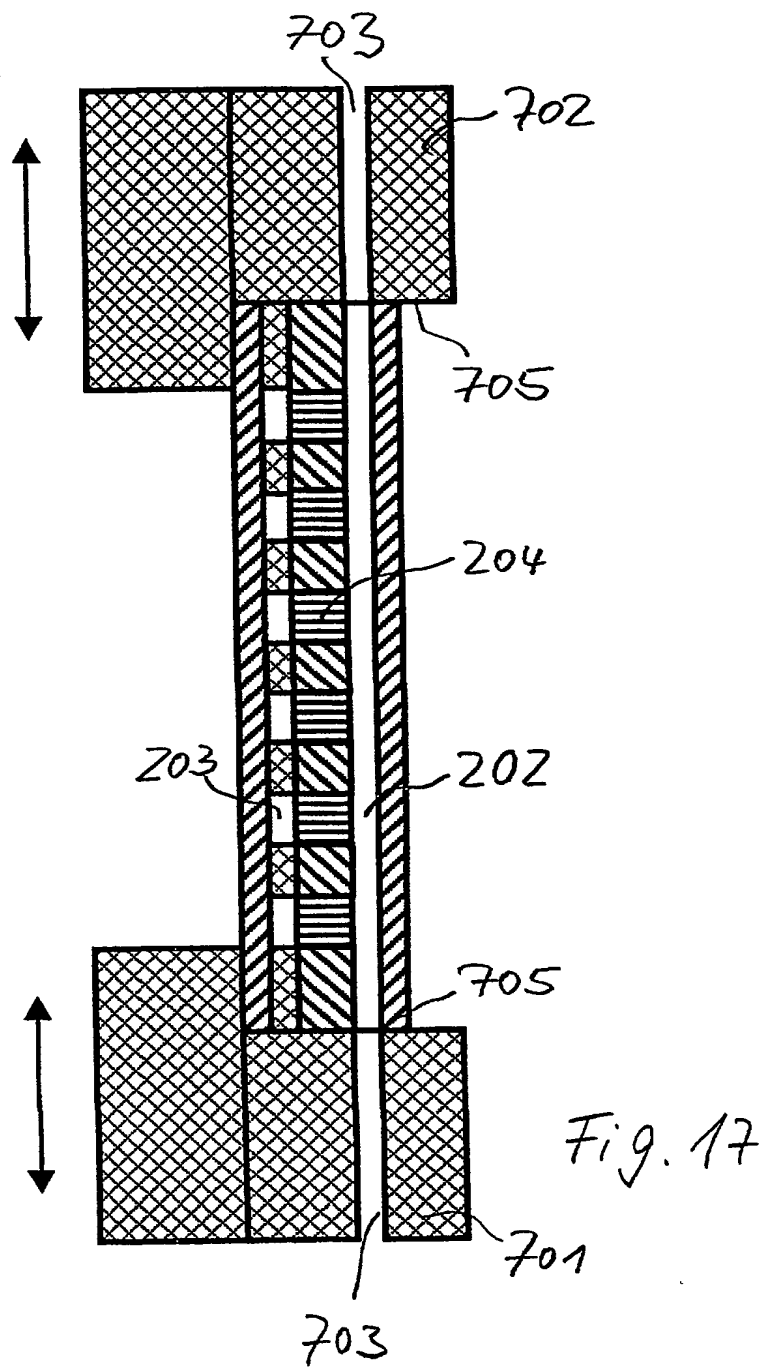


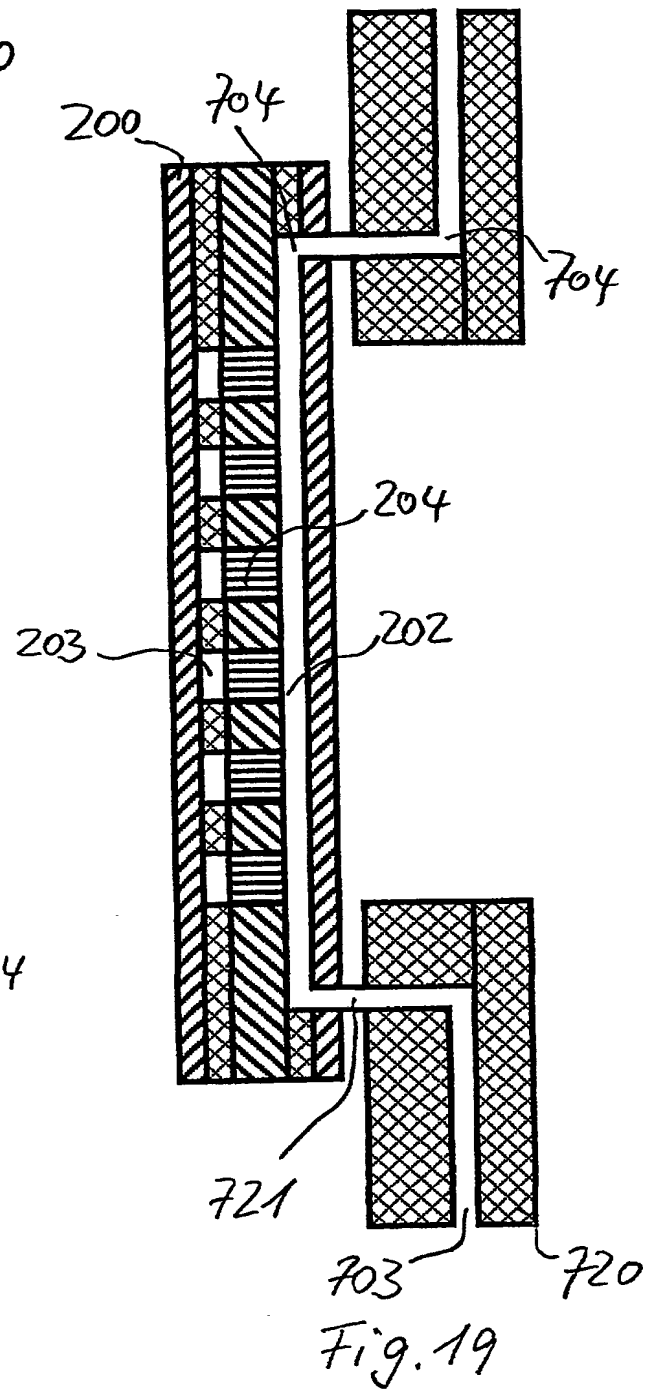
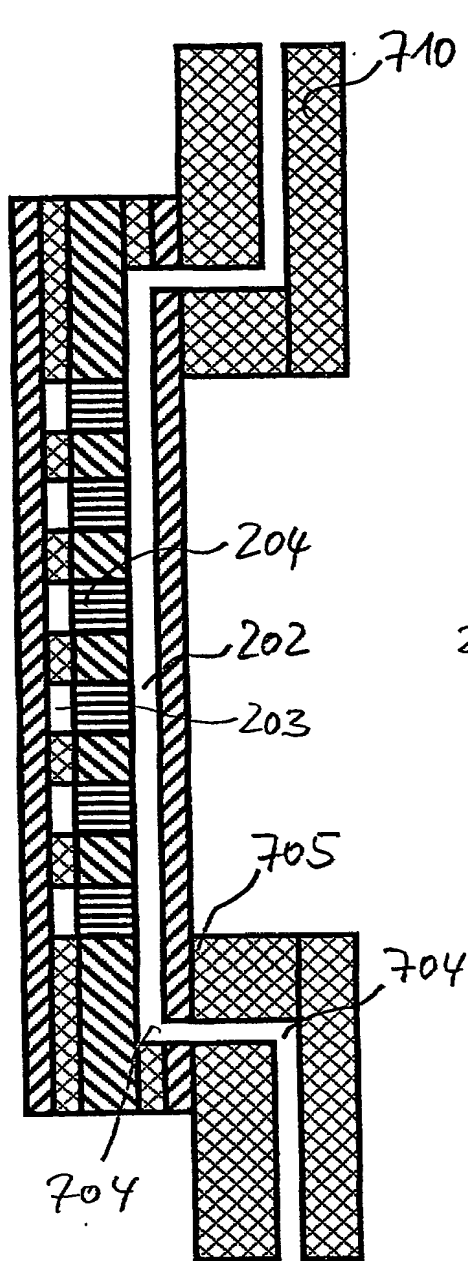
Fig. 14



16/19







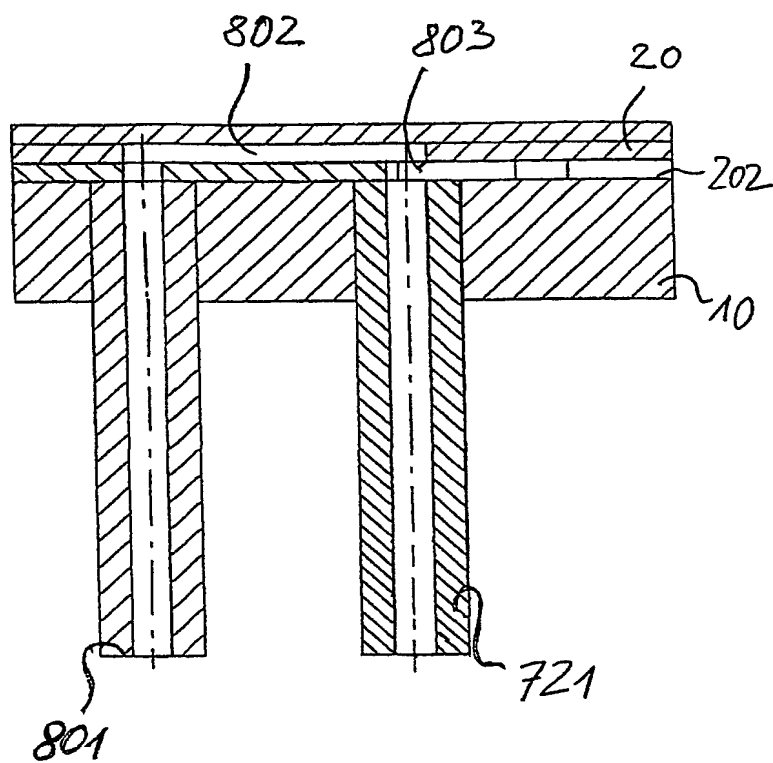


Fig. 20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/07445

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 B01L3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01L B01J C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|--|
| X | W0 93 22053 A (UNIV PENNSYLVANIA) 11 November 1993 (1993-11-11) | 1,4,6,7, 13,14, 17,18, 22,25,30 |
| Y | page 5, paragraph 2 -page 10, paragraph 1 page 18, paragraph 1 -page 35, paragraph 1 examples 1-17 figures 1-5,16-21 ----- -/-- | 16,19, 22,27 |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 November 2000

Date of mailing of the international search report

21/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Koch, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/07445

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | WO 99 14368 A (WHITEHEAD BIOMEDICAL INST) 25 March 1999 (1999-03-25) page 3, paragraphs 1,2 page 5, paragraph 2 page 10, paragraph 5 -page 11, line 12 page 18, line 5 -page 19, line 12 page 21, line 29 -page 24, line 10 page 24, line 22 -page 25, line 10 page 37, line 15 -page 38, line 17 claim 3 figures 3,4,6,7 --- | 16,22 |
| X | US 5 595 712 A (PERROTTO JOSEPH A ET AL) 21 January 1997 (1997-01-21) column 2, line 43 -column 2, line 58 column 4, line 33 -column 6, line 3 --- | 1-3 |
| A | column 8, line 36 -column 10, line 10 figures 1-7 --- | 25-28 |
| P,Y | WO 99 46045 A (OSTERLOH DIRK KLAUS ;PETERS RALF PETER (DE); UENAL NEZIH (DE); BAC) 16 September 1999 (1999-09-16) page 1, paragraph 2 page 5, line 5 -page 5, line 31 page 15, line 33 -page 17, line 3 page 19, line 11 -page 19, line 25 page 20, line 1 -page 20, line 25 page 21, line 33 -page 23, line 21 page 24, line 4 -page 25, line 35 figures 1-14 ----- | 19,27 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/07445

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9322053 A | 11-11-1993 | US 5304487 A | 19-04-1994 |
| | | US 5296375 A | 22-03-1994 |
| | | AT 155711 T | 15-08-1997 |
| | | AT 167816 T | 15-07-1998 |
| | | AT 140025 T | 15-07-1996 |
| | | AT 140880 T | 15-08-1996 |
| | | AT 174813 T | 15-01-1999 |
| | | AU 677780 B | 08-05-1997 |
| | | AU 4222393 A | 29-11-1993 |
| | | AU 680195 B | 24-07-1997 |
| | | AU 4222593 A | 29-11-1993 |
| | | AU 677781 B | 08-05-1997 |
| | | AU 4222693 A | 29-11-1993 |
| | | AU 4222793 A | 29-11-1993 |
| | | AU 677197 B | 17-04-1997 |
| | | AU 4223593 A | 29-11-1993 |
| | | CA 2134474 A | 11-11-1993 |
| | | CA 2134475 A | 11-11-1993 |
| | | CA 2134476 A | 11-11-1993 |
| | | CA 2134477 A | 11-11-1993 |
| | | CA 2134478 A | 11-11-1993 |
| | | DE 69303483 D | 08-08-1996 |
| | | DE 69303483 T | 06-02-1997 |
| | | DE 69303898 D | 05-09-1996 |
| | | DE 69303898 T | 20-02-1997 |
| | | DE 69312483 D | 04-09-1997 |
| | | DE 69312483 T | 12-02-1998 |
| | | DE 69319427 D | 06-08-1998 |
| | | DE 69319427 T | 10-12-1998 |
| | | DE 69322774 D | 04-02-1999 |
| | | DE 69322774 T | 17-06-1999 |
| | | EP 0637996 A | 15-02-1995 |
| | | EP 0637997 A | 15-02-1995 |
| | | EP 0639223 A | 22-02-1995 |
| | | EP 0637998 A | 15-02-1995 |
| | | EP 0637999 A | 15-02-1995 |
| | | ES 2106341 T | 01-11-1997 |
| | | ES 2127276 T | 16-04-1999 |
| | | GR 3025037 T | 30-01-1998 |
| | | GR 3029509 T | 28-05-1999 |
| | | HK 16897 A | 13-02-1997 |
| | | JP 7506430 T | 13-07-1995 |
| | | JP 7506431 T | 13-07-1995 |
| | | JP 7506256 T | 13-07-1995 |
| | | JP 7506257 T | 13-07-1995 |
| | | JP 7506258 T | 13-07-1995 |
| | | WO 9322054 A | 11-11-1993 |
| | | WO 9322421 A | 11-11-1993 |
| | | WO 9322055 A | 11-11-1993 |
| | | WO 9322058 A | 11-11-1993 |
| WO 9914368 A | 25-03-1999 | NONE | |
| US 5595712 A | 21-01-1997 | AT 173181 T | 15-11-1998 |
| | | BR 9508431 A | 09-06-1998 |
| | | DE 69505986 D | 17-12-1998 |
| | | DE 69505986 T | 20-05-1999 |
| | | EP 0772490 A | 14-05-1997 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 00/07445

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|-------------------------------|--------------------------|
| US 5595712 A | | JP 10503708 T WO 9603206 A | 07-04-1998 08-02-1996 |
| WO 9946045 A | 16-09-1999 | DE 19810499 A AU 3034099 A | 16-09-1999 27-09-1999 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/07445

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 B01L3/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 B01L B01J C12Q

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--|
| X | WO 93 22053 A (UNIV PENNSYLVANIA) 11. November 1993 (1993-11-11) | 1,4,6,7, 13,14, 17,18, 22,25,30 |
| Y | Seite 5, Absatz 2 -Seite 10, Absatz 1 Seite 18, Absatz 1 -Seite 35, Absatz 1 Beispiele 1-17 Abbildungen 1-5,16-21 ----- -/-- | 16,19, 22,27 |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. November 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/11/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Koch, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/07445

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| Y | WO 99 14368 A (WHITEHEAD BIOMEDICAL INST) 25. März 1999 (1999-03-25) Seite 3, Absätze 1,2 Seite 5, Absatz 2 Seite 10, Absatz 5 -Seite 11, Zeile 12 Seite 18, Zeile 5 -Seite 19, Zeile 12 Seite 21, Zeile 29 -Seite 24, Zeile 10 Seite 24, Zeile 22 -Seite 25, Zeile 10 Seite 37, Zeile 15 -Seite 38, Zeile 17 Anspruch 3 Abbildungen 3,4,6,7 --- | 16,22 |
| X | US 5 595 712 A (PERROTTO JOSEPH A ET AL) 21. Januar 1997 (1997-01-21) Spalte 2, Zeile 43 -Spalte 2, Zeile 58 Spalte 4, Zeile 33 -Spalte 6, Zeile 3 Spalte 8, Zeile 36 -Spalte 10, Zeile 10 Abbildungen 1-7 --- | 1-3 |
| A | | 25-28 |
| P,Y | WO 99 46045 A (OSTERLOH DIRK KLAUS ;PETERS RALF PETER (DE); UENAL NEZIH (DE); BAC) 16. September 1999 (1999-09-16) Seite 1, Absatz 2 Seite 5, Zeile 5 -Seite 5, Zeile 31 Seite 15, Zeile 33 -Seite 17, Zeile 3 Seite 19, Zeile 11 -Seite 19, Zeile 25 Seite 20, Zeile 1 -Seite 20, Zeile 25 Seite 21, Zeile 33 -Seite 23, Zeile 21 Seite 24, Zeile 4 -Seite 25, Zeile 35 Abbildungen 1-14 ----- | 19,27 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/07445

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9322053 A | 11-11-1993 | US 5304487 A | 19-04-1994 |
| | | US 5296375 A | 22-03-1994 |
| | | AT 155711 T | 15-08-1997 |
| | | AT 167816 T | 15-07-1998 |
| | | AT 140025 T | 15-07-1996 |
| | | AT 140880 T | 15-08-1996 |
| | | AT 174813 T | 15-01-1999 |
| | | AU 677780 B | 08-05-1997 |
| | | AU 4222393 A | 29-11-1993 |
| | | AU 680195 B | 24-07-1997 |
| | | AU 4222593 A | 29-11-1993 |
| | | AU 677781 B | 08-05-1997 |
| | | AU 4222693 A | 29-11-1993 |
| | | AU 4222793 A | 29-11-1993 |
| | | AU 677197 B | 17-04-1997 |
| | | AU 4223593 A | 29-11-1993 |
| | | CA 2134474 A | 11-11-1993 |
| | | CA 2134475 A | 11-11-1993 |
| | | CA 2134476 A | 11-11-1993 |
| | | CA 2134477 A | 11-11-1993 |
| | | CA 2134478 A | 11-11-1993 |
| | | DE 69303483 D | 08-08-1996 |
| | | DE 69303483 T | 06-02-1997 |
| | | DE 69303898 D | 05-09-1996 |
| | | DE 69303898 T | 20-02-1997 |
| | | DE 69312483 D | 04-09-1997 |
| | | DE 69312483 T | 12-02-1998 |
| | | DE 69319427 D | 06-08-1998 |
| | | DE 69319427 T | 10-12-1998 |
| | | DE 69322774 D | 04-02-1999 |
| | | DE 69322774 T | 17-06-1999 |
| | | EP 0637996 A | 15-02-1995 |
| | | EP 0637997 A | 15-02-1995 |
| | | EP 0639223 A | 22-02-1995 |
| | | EP 0637998 A | 15-02-1995 |
| | | EP 0637999 A | 15-02-1995 |
| | | ES 2106341 T | 01-11-1997 |
| | | ES 2127276 T | 16-04-1999 |
| | | GR 3025037 T | 30-01-1998 |
| | | GR 3029509 T | 28-05-1999 |
| | | HK 16897 A | 13-02-1997 |
| | | JP 7506430 T | 13-07-1995 |
| | | JP 7506431 T | 13-07-1995 |
| | | JP 7506256 T | 13-07-1995 |
| | | JP 7506257 T | 13-07-1995 |
| | | JP 7506258 T | 13-07-1995 |
| | | WO 9322054 A | 11-11-1993 |
| | | WO 9322421 A | 11-11-1993 |
| | | WO 9322055 A | 11-11-1993 |
| | | WO 9322058 A | 11-11-1993 |
| WO 9914368 A | 25-03-1999 | KEINE | |
| US 5595712 A | 21-01-1997 | AT 173181 T | 15-11-1998 |
| | | BR 9508431 A | 09-06-1998 |
| | | DE 69505986 D | 17-12-1998 |
| | | DE 69505986 T | 20-05-1999 |
| | | EP 0772490 A | 14-05-1997 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/07445

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| US 5595712 A | | JP 10503708 T | 07-04-1998 |
| | | WO 9603206 A | 08-02-1996 |
| WO 9946045 A | 16-09-1999 | DE 19810499 A | 16-09-1999 |
| | | AU 3034099 A | 27-09-1999 |

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

| | | | |
|---|---|---|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 21119 P WO | WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5 | | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/ 07445 | <table border="1"> <tr> <td>Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 01/08/2000</td> <td>(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 01/08/1999</td> </tr> </table> | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 01/08/2000 | (Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 01/08/1999 |
| Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 01/08/2000 | (Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 01/08/1999 | | |
| Anmelder FEBIT FERRARIUS BIOTECHNOLOGY GMBH | | | |

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- ☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

MIKROFLUIDISCHER REAKTIONSTRÄGER MIT DREI STRÖMUNGSBENEN UND TRANSPARENTER DECKSCHICHT

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- ☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☒ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 1

- ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
- ☒ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- ☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
- ☐ keine der Abb.



Feld III

WORTLAUT DER ZUSAMMENFASSUNG (Fortsetzung von Punkt 5 auf Blatt 1)

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein mikrofluidischer Reaktionsträger, der eine rein fluidische oder auch eine lichtgesteuerte Synthese und Analyse von Oligomeren oder Polymeren ermöglicht. Der Reaktionsträger enthält eine Strömungskanalstruktur für das Durchleiten von Fluiden, wobei Zuführungen u. zu ihnen parallele Ableitungskanäle unter einem Winkel zur Ebene der Strömungskanalstruktur (Reaktionsbereiche) liegen.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 B01L3/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 B01L B01J C12Q

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie ^o | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------------------|---|---|
| X | WO 93 22053 A (UNIV PENNSYLVANIA) 11. November 1993 (1993-11-11) | 1, 4, 6, 7, 13, 14, 17, 18, 22, 25, 30 |
| Y | Seite 5, Absatz 2 -Seite 10, Absatz 1 Seite 18, Absatz 1 -Seite 35, Absatz 1 Beispiele 1-17 Abbildungen 1-5, 16-21 ----- -/- | 16, 19, 22, 27 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"G" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. November 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

21/11/2000

 Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Koch, A

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|--|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| Y | WO 99 14368 A (WHITEHEAD BIOMEDICAL INST) 25. März 1999 (1999-03-25) Seite 3, Absätze 1,2 Seite 5, Absatz 2 Seite 10, Absatz 5 -Seite 11, Zeile 12 Seite 18, Zeile 5 -Seite 19, Zeile 12 Seite 21, Zeile 29 -Seite 24, Zeile 10 Seite 24, Zeile 22 -Seite 25, Zeile 10 Seite 37, Zeile 15 -Seite 38, Zeile 17 Anspruch 3 Abbildungen 3,4,6,7 --- | 16,22 |
| X | US 5 595 712 A (PERROTTO JOSEPH A ET AL) 21. Januar 1997 (1997-01-21) Spalte 2, Zeile 43 -Spalte 2, Zeile 58 Spalte 4, Zeile 33 -Spalte 6, Zeile 3 --- | 1-3 |
| A | Spalte 8, Zeile 36 -Spalte 10, Zeile 10 Abbildungen 1-7 --- | 25-28 |
| P,Y | WO 99 46045 A (OSTERLOH DIRK KLAUS ;PETERS RALF PETER (DE); UENAL NEZIH (DE); BAC) 16. September 1999 (1999-09-16) Seite 1, Absatz 2 Seite 5, Zeile 5 -Seite 5, Zeile 31 Seite 15, Zeile 33 -Seite 17, Zeile 3 Seite 19, Zeile 11 -Seite 19, Zeile 25 Seite 20, Zeile 1 -Seite 20, Zeile 25 Seite 21, Zeile 33 -Seite 23, Zeile 21 Seite 24, Zeile 4 -Seite 25, Zeile 35 Abbildungen 1-14 ----- | 19,27 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ation on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/07445

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9322053 | A | 11-11-1993 | US 5304487 A | 19-04-1994 |
| | | | US 5296375 A | 22-03-1994 |
| | | | AT 155711 T | 15-08-1997 |
| | | | AT 167816 T | 15-07-1998 |
| | | | AT 140025 T | 15-07-1996 |
| | | | AT 140880 T | 15-08-1996 |
| | | | AT 174813 T | 15-01-1999 |
| | | | AU 677780 B | 08-05-1997 |
| | | | AU 4222393 A | 29-11-1993 |
| | | | AU 680195 B | 24-07-1997 |
| | | | AU 4222593 A | 29-11-1993 |
| | | | AU 677781 B | 08-05-1997 |
| | | | AU 4222693 A | 29-11-1993 |
| | | | AU 4222793 A | 29-11-1993 |
| | | | AU 677197 B | 17-04-1997 |
| | | | AU 4223593 A | 29-11-1993 |
| | | | CA 2134474 A | 11-11-1993 |
| | | | CA 2134475 A | 11-11-1993 |
| | | | CA 2134476 A | 11-11-1993 |
| | | | CA 2134477 A | 11-11-1993 |
| | | | CA 2134478 A | 11-11-1993 |
| | | | DE 69303483 D | 08-08-1996 |
| | | | DE 69303483 T | 06-02-1997 |
| | | | DE 69303898 D | 05-09-1996 |
| | | | DE 69303898 T | 20-02-1997 |
| | | | DE 69312483 D | 04-09-1997 |
| | | | DE 69312483 T | 12-02-1998 |
| | | | DE 69319427 D | 06-08-1998 |
| | | | DE 69319427 T | 10-12-1998 |
| | | | DE 69322774 D | 04-02-1999 |
| | | | DE 69322774 T | 17-06-1999 |
| | | | EP 0637996 A | 15-02-1995 |
| | | | EP 0637997 A | 15-02-1995 |
| | | | EP 0639223 A | 22-02-1995 |
| | | | EP 0637998 A | 15-02-1995 |
| | | | EP 0637999 A | 15-02-1995 |
| | | | ES 2106341 T | 01-11-1997 |
| | | | ES 2127276 T | 16-04-1999 |
| | | | GR 3025037 T | 30-01-1998 |
| | | | GR 3029509 T | 28-05-1999 |
| | | | HK 16897 A | 13-02-1997 |
| | | | JP 7506430 T | 13-07-1995 |
| | | | JP 7506431 T | 13-07-1995 |
| | | | JP 7506256 T | 13-07-1995 |
| | | | JP 7506257 T | 13-07-1995 |
| | | | JP 7506258 T | 13-07-1995 |
| | | | WO 9322054 A | 11-11-1993 |
| | | | WO 9322421 A | 11-11-1993 |
| | | | WO 9322055 A | 11-11-1993 |
| | | | WO 9322058 A | 11-11-1993 |
| WO 9914368 | A | 25-03-1999 | NONE | |
| US 5595712 | A | 21-01-1997 | AT 173181 T | 15-11-1998 |
| | | | BR 9508431 A | 09-06-1998 |
| | | | DE 69505986 D | 17-12-1998 |
| | | | DE 69505986 T | 20-05-1999 |
| | | | EP 0772490 A | 14-05-1997 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/07445

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|-------------------------------|--------------------------|
| US 5595712 A | | JP 10503708 T WO 9603206 A | 07-04-1998 08-02-1996 |
| WO 9946045 A | 16-09-1999 | DE 19810499 A AU 3034099 A | 16-09-1999 27-09-1999 |

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

Weickmann & Weickmann

E 2 2. NOV. 2001

PCT

Erst-
Patentanwälte

An:

Dr. J. Tiesmeyer
WEICKMANN & WEICKMANN
Postfach 860 820
81635 München
ALLEMAGNE

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS
(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr) 21.11.2001

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
21119 P WO

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP00/07445

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
01/08/2000

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
01/08/1999

Anmelder
FEBIT FERRARIUS BIOTECHNOLOGY GMBH et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

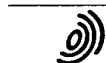
4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Ipinazar, P

Tel. +49 89 2399-8131



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT


(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

| | | |
|---|--|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 21119 P WO | WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416) | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/07445 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 01/08/2000 | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 01/08/1999 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK B01L3/00 | | |
| Anmelder FEBIT FERRARIUS BIOTECHNOLOGY GMBH et al. | | |

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
- ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
- Diese Anlagen umfassen insgesamt 7 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

| | |
|--|---|
| Datum der Einreichung des Antrags 31/01/2001 | Datum der Fertigstellung dieses Berichts 21.11.2001 |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465 | Bevollmächtigter Bediensteter Persichini, C Tel. Nr. +49 89 2399 8617 |



I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-24 eingegangen am 03/11/2000 mit Schreiben vom 03/11/2000

Patentansprüche, Nr.:

1-32 eingegangen am 25/10/2001 mit Schreiben vom 25/10/2001

Zeichnungen, Blätter:

1/19-19/19 eingegangen am 03/11/2000 mit Schreiben vom 03/11/2000

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

| | | |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche | 1-6,8-28,30, 31 |
| | Nein: Ansprüche | 7, 29, 32 |
| Erfinderische Tätigkeit (ET) | Ja: Ansprüche | |
| | Nein: Ansprüche | 1-32 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (GA) | Ja: Ansprüche | 1-32 |
| | Nein: Ansprüche | |

**2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt**

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

- (1) WO-A-93 22 053
- (2) US-A-5 595 712

Zu Punkt V

1. Die Schrift (1) (vgl. Abb. 5 bis 7) offenbart mikrofluidische Reaktionsträger 12, 14 (Bezugszeichen gemäß Schrift (1)), die zur Synthese von Oligomeren oder Polymeren geeignet sind. Sie weisen eine Strömungskanalstruktur 16, 20, die parallel zueinander in einer ersten Ebene des Reaktionsträgers verlaufende Fluidzuführungskanäle 16, parallel zueinander in einer zweiten Ebene des Reaktionsträgers verlaufende Fluidabführungskanäle 16 (rechts in Abb. 5, 6, 7) und diese verbindende, senkrecht dazu verlaufende, Reaktionsbereiche bildende Verbindungskanäle 20, 20A, 20B, 22 aufweist, wobei aus jedem Reaktionsbereich Fluid unter Umgehung der jeweiligen anderen Reaktionsbereiche abführbar ist. Zwischen den in der Schrift (1) offenbarten mikrofluidischen Reaktionsträgern und dem Gegenstand von Anspruch 29 kann somit kein Unterschied gesehen werden. Folglich erfüllt Anspruch 29 nicht die Erfordernisse des Art. 33(2) PCT.
2. Der unabhängige Verwendungsanspruch 1 definiert die Verwendung der aus der Schrift (1) bekannten Vorrichtung gemäß Anspruch 29 in Verbindung mit Anspruch 32 zur Synthese von Oligomeren oder Polymeren. Dies wird aber bereits durch die Schrift (1), wenn nicht neuheitsschädlich vorweggenommen, so doch zumindest nahegelegt (vgl. (1), z.B. Beispiel 9). Somit erfüllt Anspruch 1 nicht die Erfordernisse des Art. 33(3) PCT.
3. Bei Zusammenschau der Schriften (1) und (2) liegt für den Fachmann auch der Gegenstand des Anspruch 3 nahe. Die Schrift (2) offenbart mikrofluidische Reaktionsträger bei denen die Zu- und Abführkanäle in parallelen Schichten aber senkrecht zueinander angeordnet sind. Somit erfüllt Anspruch 3 nicht die Erfordernisse des Art. 33(3) PCT.
4. Im Lichte der zitierten Schriften sowie des allgemeinen fachmännischen Wissens und den daraus in Anpassung an jeweilige Erfordernisse in naheliegender Weise resultierenden Optimierungsmaßnahmen scheinen die unabhängigen Ansprüche

6 bis 10 (vgl. Punkt VIII, Ziffer 4 dieses Berichts) und die abhängigen Ansprüche keine Merkmale zu enthalten, die als neu bzw. als erfinderische angesehen werden könnten. Somit erfüllen diese Ansprüche nicht die Erfordernisse des Art. 33(2) bzw. 33(3) PCT.

Zu Punkt VII

1. Die Beschreibung steht nicht, wie in Regel 5.1 a) iii) PCT vorgeschrieben, in Einklang mit den Ansprüchen.
2. Es wird angenommen, dass es auf Seiten 3 und 5 "DE-A-19 924 327" und "DE-A-19 907 080" heißen soll.
3. Nach Regel 11.13 m) PCT muß das gleiche Merkmal in der gesamten Anmeldung mit dem gleichen Bezugszeichen versehen sein. Dieses Erfordernis ist bei der Verwendung von Bezugszeichen 509 (vgl. Abb. 16a) nicht erfüllt.
4. Auf Seite 19 sollte es "Abb. 2a" heißen.
5. Absatz 4 auf Seite 11 ist unnötig und sollte daher weggelassen werden (Regel 9.1(iv) PCT).

Zu Punkt VIII

1. Die in Ansprüche 1 bis 3 und 29 aufgenommene Erweiterung "im Wesentlichen parallel" macht die Ansprüche unklar (Art. 6 PCT) und scheint darüber hinaus auch nicht ursprünglich offenbart (ursprünglich Formulierung "parallel") zu sich (Art. 34(2)b PCT).
2. Nur wenn die Merkmale des Anspruchs 2 "wobei die Fluidzuführungskanäle (102) ... parallel zueinander verlaufen" (dies gilt auch für die Fluidabführungskanäle) in Anspruch 1 implizit enthalten sind, macht die Formulierung "die Fluidzuführungskanäle ... parallel dazu verlaufenden Fluidabführungskanäle" in Anspruch 1 Sinn.

Anspruch 2 enthält daher zu Anspruch 1 redundante Merkmale, wodurch beide Ansprüche unklar werden (Art. 6 PCT).

3. Rückbeziehungen wie "Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der vorhergehenden Ansprüche" in den abhängigen Verwendungsansprüchen werden interpretiert als "Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche".
4. Die Rückbeziehungen "nach einem der vorhergehenden Ansprüche" in den Ansprüchen 6 bis 10 sind unklar (Art. 6 PCT), da durch diese Rückbeziehungen Widersprüche auftreten können, bzw. sie erfüllen nicht die Erfordernisse des Art. 34(2)b, da sie sich aus den ursprünglich eingereichten Unterlagen nicht ergeben. Diese Ansprüche werden daher als unabhängige Ansprüche angesehen.
5. Auch in den abhängigen Ansprüchen 16, 17, 19 und 28 scheinen die Rückbeziehungen die Erfordernisse des Art. 6 und/oder des Art. 34(2)b PCT nicht zu erfüllen.
6. Im Hinblick auf Punkt VIII, Ziffer 4 dieses Berichts (unabhängige Ansprüche 1, 3, 6 bis 10) und auf Punkt V, Ziffern 2 und 3 ergibt sich ein Einwand unter Regel 13.1 PCT, denn die Gegenstände dieser Ansprüche sind nicht durch eine einzige allgemeine erfinderische Idee miteinander verbunden.

25. Okt. 2001

1

PCT/EP00/07445

FeBiT Ferrarius Biotechnology GmbH

21119P WO/Tlct

A n s p r ü c h e

1. Verwendung eines eine Strömungskanalstruktur für das Durchleiten von Fluiden enthaltenden mikrofluidischen Reaktionsträgers zur Synthese von Oligomeren oder Polymeren, wobei die Strömungskanalstruktur Reaktionsbereiche (4; 104), Fluidzuführungskanäle (2; 102) für die Fluidzuführung zu den Reaktionsbereichen (4; 104) und Fluidabführungskanäle (3; 103) für die Abführung von Fluid von den Reaktionsbereichen (4; 104) enthält und wobei die Reaktionsbereiche von Verbindungskanälen gebildet sind, die Fluidzuführungskanäle (2; 102) mit im Wesentlichen parallel dazu verlaufenden Fluidabführungskanälen (3; 103) verbinden und zu diesen unter einem Winkel angeordnet sind, so dass aus jedem Reaktionsbereich (4; 104) Fluid unter Umgehung der jeweiligen anderen Reaktionsbereiche (4; 104) abführbar ist.
2. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach Anspruch 1, wobei die Fluidzuführungskanäle (102) im Wesentlichen parallel zueinander verlaufen und in einer ersten Ebene des mikrofluidischen Reaktionsträgers liegen, wobei die Fluidabführungskanäle (103) in einer zweiten Ebene des mikrofluidischen Reaktionsträgers liegen und wobei zu diesen Ebenen senkrecht oder annähernd senkrecht die Verbindungskanäle mit den Reaktionsbereichen (104) liegen.
3. Verwendung eines eine Strömungskanalstruktur für das Durchleiten von Fluiden enthaltenden mikrofluidischen Reaktionsträgers zur Synthese von Oligomeren oder Polymeren, wobei die Strömungskanalstruktur Reaktionsbereiche (204), im Wesentlichen parallel

zueinander in einer ersten Ebene des Reaktionsträgers verlaufende Fluidzuführungskanäle (202) für die Fluidzuführung zu den Reaktionsbereichen (204) und im Wesentlichen parallel zueinander in einer zweiten Ebene des Reaktionsträgers verlaufende Fluidabführungskanäle (203) für die Abführung von Fluid von den Reaktionsbereichen (204) enthält, wobei die Reaktionsbereiche (204) von Verbindungskanälen gebildet sind, die Fluidzuführungskanäle (202) mit Fluidabführungskanälen (203) verbinden und senkrecht oder annähernd senkrecht zu den beiden Ebenen verlaufen, so dass aus jedem Reaktionsbereich (204) Fluid unter Umgehung der jeweiligen anderen Reaktionsbereiche (204) abführbar ist, und wobei in einer zu der ersten und zweiten Ebene senkrechten Projektion die Fluidzuführungskanäle (202) die Fluidabführungskanäle (203) unter einem Winkel kreuzen.

4. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei jeder Strömungskanal (2, 3; 102, 103; 202, 203) individuell über ein Ventilsystem mit Fluid beströmt bzw. entleert werden kann.
5. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Strömungskanalstruktur einseitig oder beidseitig mit einer transparenten Deckschicht versehen ist.
6. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur nasschemischen Synthese von Oligomer- oder Polymersonden wie DNA, RNA, PNA, LNA.
7. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur integrierten Synthese und Analyse von Polymeren.

8. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur optischen Analyse der Hybridisierung von synthetisierten Polymersonden mit komplementären Fragmenten.
9. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur effizienten hochparallelen kombinierten nasschemischen und lichtgesteuerten Synthese von Oligomer- oder Polymersonden wie DNA, RNA, PNA, LNA, Proteinen sowie zur anschließenden optischen Analyse der Hybridisierung mit komplementären Fragmenten.
10. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur lichtgesteuerten Synthese von Oligomer- oder Polymersonden wie DNA, RNA, PNA, LNA sowie zur anschließenden optischen Analyse der Hybridisierung mit komplementären Fragmenten.
11. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach Anspruch 5, bei dem die Strömungskanalstruktur beidseitig mit einer transparenten Deckschicht versehen ist, wobei die transparenten Deckschichten aus Glas oder Kunststoff bestehen und in diese Deckschichten eine Struktur von Mikrolinsen derart integriert ist, daß das einfallende Licht auf die Reaktionsbereiche fokussiert wird und das ausfallende Licht einer Nachweisreaktion entsprechend gebündelt wird.
12. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach Anspruch 5, wobei die transparenten Deckschichten aus einer Vielzahl von parallelen verschmolzenen Glasfasern bestehen, welche derart zu einer transparenten Wabenstruktur ausgebildet sind, daß das ein- und ausfallende Licht parallelisiert und ein seitliches reflexionsbe-

dingtes Ausbreiten des Lichtes in der Deckschicht verhindert wird.

13. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Wände zwischen den Zuführungskanälen (2; 102; 202) und den Abführungskanälen (3; 103; 203) lichtundurchlässig ausgeführt sind.
14. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der Ansprüche 2 bis 11, wobei die Verbindungskanäle (104; 204) aus einer Vielzahl von zusammengeschmolzenen Glasfaserbündeln bestehen, wobei die Glasfaserseelen herausgeätzt sind und somit Mikrokanäle bestehen.
15. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach Anspruch 14, wobei die Glasfaserbündel mit herausgeätzten Seelen nur im Bereich der Reaktionsbereiche angeordnet werden.
16. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der Ansprüche 2 bis 15, wobei die Ebenen aus einer Siliziumschicht bestehen, in welche eine Vielzahl von kleinen Kanälen geätzt wurde.
17. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der Ansprüche 2 bis 16, wobei mehrere Ebenen mit Strömungskanälen so übereinander angeordnet sind, daß sich die Reaktionsbereiche in der zu den Strömungsebenen senkrechten Projektion nicht überlagern und individuell durch Licht photoaktiviert werden können und Licht ebenfalls ortsspezifisch für jeden der Reaktionsbereiche detektiert werden kann.
18. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der Ansprüche 1 bis 16, wobei eine programmierbare Lichtquellenmatrix in den Reaktionsträger integriert ist.

19. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der Ansprüche 1 bis 18, wobei eine Detektionseinheit in Form einer CCD-Matrix in den Reaktionsträger integriert ist.
20. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei eine Vielzahl von jeweils unterschiedlichen Rezeptoren an spezifische Bereiche an den Träger gebunden ist.
21. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach Anspruch 20, wobei die Rezeptoren ausgewählt sind aus Nukleinsäuren, wie DNA, RNA, Nukleinsäureanaloge, wie Peptidnukleinsäuren (PNA), Peptiden und Sacchariden.
22. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach Anspruch 20 oder 21, wobei die Rezeptoren aus einzelnen Synthesebausteinen an dem Träger synthetisiert worden sind.
23. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der Ansprüche 20 bis 22, wobei zwischen Rezeptor und Träger ein Baustein eingefügt ist, der eine Abspaltung des Rezeptors erlaubt.
24. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach Anspruch 23, wobei nach Abspaltung des Rezeptors eine funktionelle Gruppe auf dem Träger zurückbleibt, welcher zur Synthese eines neuen Rezeptors geeignet ist.
25. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der Ansprüche 5 bis 24, wobei durch eine transparente Deckschicht Lumineszenz- und Fluoreszenzmessungen im Rücklichtverfahren durchgeführt werden.

26. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der Ansprüche 5 bis 25 mit beidseitiger Abdeckung durch transparente Deckschichten, wobei jeder Reaktionsbereich über eine programmierbare Lichtquellenmatrix Licht definierter Wellenlänge ausgesetzt wird und über das Licht und die Fluidversorgung biochemisch funktionalisiert wird und gleichzeitig über die zweite transparente Deckschicht alle Vorgänge im Reaktionsträger optisch überwacht werden.
27. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der Ansprüche 5 bis 26 mit beidseitiger Abdeckung durch transparente Deckschichten, wobei durch die beiden transparenten Deckschichten Lumineszenz- und Fluoreszenzmessungen sowie Absorptionsmessungen im Durchlichtverfahren durchgeführt werden.
28. Verwendung eines mikrofluidischen Reaktionsträgers nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur individuellen Benetzung und biochemischen Funktionalisierung jedes Reaktionsbereiches im Reaktionsträger.
29. Mikrofluidischer Reaktionsträger zur Synthese von Oligomeren oder Polymeren, mit einer Strömungskanalstruktur für das Durchleiten von Fluiden, wobei die Strömungskanalstruktur Reaktionsbereiche (104; 204), im Wesentlichen parallel zueinander in einer ersten Ebene des Reaktionsträgers verlaufende Fluidzuführungskanäle (102; 202) für die Fluidzuführung zu den Reaktionsbereichen (104; 204) und im Wesentlichen parallel zueinander in einer zweiten Ebene des Reaktionsträgers verlaufende Fluidabführungskanäle (103; 203) für die Abführung von Fluid von den Reaktionsbereichen (104; 204) enthält und wobei die Reaktionsbereiche von Verbindungskanälen gebildet sind, die Fluidzuführungskanäle (102; 202) mit Fluidabführungskanälen (103; 203) verbinden und senkrecht oder annähernd senkrecht zu den beiden Ebenen verlaufen, so dass aus jedem Reaktions-

bereich (104; 204) Fluid unter Umgehung der jeweiligen anderen Reaktionsbereiche (104; 204) abführbar ist.

30. Mikrofluidischen Reaktionsträger nach Anspruch 29, wobei jeder Strömungskanal (102; 202, 103;203) individuell über ein Ventilsystem mit Fluid beströmt bzw. entleert werden kann.
31. Mikrofluidischer Reaktionsträger nach Anspruch 29 oder 30, wobei in einer zu der ersten und zweiten Ebene senkrechten Projektion die Fluidzuführungskanäle (202) die Fluidabführungskanäle (203) unter einem Winkel kreuzen.
32. Mikrofluidischer Reaktionsträger nach Anspruch 29 oder 30, wobei die Fluidabführungskanäle (102) parallel zu den Fluidzuführungs-kanälen (103) verlaufen.

[home/ct/a/febit-21119pwo-ae - 25.10.01]

1. Aug. 2000

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)
(max. 12 Zeichen) 21119P WO

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Mikrofluidischer Reaktionsträger

Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

FeBiT Ferrarius Biotechnology GmbH
Käfertaler Straße 190
68167 Mannheim
DE

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☒

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

STÄHLER Cord Friedrich
Siegfriedstraße 9
69469 Weinheim
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☐

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☒

Anwalt

☐

gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Weickmann H., Weickmann F.A., Huber B.,
Liska H., Prechtel J., Böhm B., Weiß W.,
Tiesmeyer J., Herzog M., Ruttensperger, B., Jordan V.
Kopernikusstraße 9, 81679 München /DE

Telefonnr.:

089/ 455 63-0

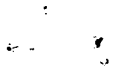
Telefaxnr.:

089/ 455 63-999

Fernschreibnr.:

522 621 wepat d

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und stattdessen im bigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.



| Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER | |
|--|---|
| <i>Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.</i> | |
| <p><small>Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</small></p> <p>MÜLLER Manfred Reutterstraße 76b 80689 München DE</p> | <p>Diese Person ist:</p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder</p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</p> |
| Staatsangehörigkeit (Staat): DE | Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE |
| <p>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input checked="" type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten</p> | |
| <p><small>Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</small></p> <p>STÄHLER Peer Friedrich Riedfeldstraße 3 68169 Mannheim DE</p> | <p>Diese Person ist:</p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder</p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</p> |
| Staatsangehörigkeit (Staat): DE | Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE |
| <p>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input checked="" type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten</p> | |
| <p><small>Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</small></p> | <p>Diese Person ist:</p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder</p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</p> |
| Staatsangehörigkeit (Staat): | Sitz oder Wohnsitz (Staat): |
| <p>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten</p> | |
| <p><small>Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</small></p> | <p>Diese Person ist:</p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder</p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</p> |
| Staatsangehörigkeit (Staat): | Sitz oder Wohnsitz (Staat): |
| <p>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten</p> | |
| <p><small>Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</small></p> | <p>Diese Person ist:</p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder</p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</p> |
| Staatsangehörigkeit (Staat): | Sitz oder Wohnsitz (Staat): |
| <p>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten</p> | |
| <p><input type="checkbox"/> Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.</p> | |

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

Regionales Patent

- ☒ AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mosambik, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☒ EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- | | |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE Vereinigte Arabische Emirate | <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia |
| <input checked="" type="checkbox"/> AG Antigua und Barbuda | <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka |
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanien | <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenien | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Österreich | <input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxemburg |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Aserbaidschan | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettland |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina | <input checked="" type="checkbox"/> MA Marokko |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republik Moldau |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagaskar |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien | <input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien ... |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolei |
| <input checked="" type="checkbox"/> BZ Belize | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> MZ Mosambik |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen |
| <input checked="" type="checkbox"/> CR Costa Rica | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Kuba | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Deutschland | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Dänemark | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation |
| <input checked="" type="checkbox"/> DM Dominica | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input checked="" type="checkbox"/> DZ Algerien | <input checked="" type="checkbox"/> SE Schweden |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estland | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spanien | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slowenien |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finnland | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadschikistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Kroatien | <input checked="" type="checkbox"/> TZ Vereinigte Republik Tansania |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika |
| <input checked="" type="checkbox"/> IN Indien | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Usbekistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Island | <input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | <input checked="" type="checkbox"/> YU Jugoslawien |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenia | <input checked="" type="checkbox"/> ZA Südafrika |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Simbabwe |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan | |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:



Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung (einschließlich der Gebühren) muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

| Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH | | <input type="checkbox"/> Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben. | | |
|---|-------------------------------------|--|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat) | Aktenzeichen der früheren Anmeldung | Ist die frühere Anmeldung eine: | | |
| | | national Anmeldung: Staat | regionale Anmeldung: regionales Amt | internationale Anmeldung: Anmeldeamt |
| Zeile (1) 01.08.1999 | 199 35 433.2 | DE | | |
| Zeile (2) | | | | |
| Zeile (3) | | | | |

☐ Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) _____ bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist(sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist).

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.

| Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE | |
|--|--|
| <p>Zahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden)</p> <p>ISA /</p> | <p>Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche: Bezugnahme auf diese (frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):</p> <p>Datum (Tag/Monat/Jahr) Aktenzeichen Staat (oder regionales Amt)</p> |

| Feld Nr. VIII KONTROLLISTE: EINREICHUNGSSPRACHE | |
|---|---|
| <p>Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern:</p> <p>Antrag : 4</p> <p>Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 21</p> <p>Ansprüche : 5</p> <p>Zusammenfassung : 1</p> <p>Zeichnungen : 19</p> <p>Sequenzprotokollteil der Beschreibung :</p> <p>Blattzahl insgesamt : 50</p> | <p>Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:</p> <ol style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung <input type="checkbox"/> Gesonderte unterzeichnete Vollmacht <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift <input type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet <input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderen biologischen Material <input type="checkbox"/> Sequenzprotokolle für Nucleotide und/oder Aminosäuren in computerlesbarer Form <input type="checkbox"/> Sonstige (einzeln auflisten): <p>Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: DE</p> |

| Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS |
|---|
| <p>Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.</p> |

Dr. J. Tönniger

01. Aug. 2000

Vom Anmeldeamt auszufüllen

| | |
|--|---|
| 1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung: | <p>2. Zeichnungen</p> <p><input type="checkbox"/> eingegangen:</p> <p><input type="checkbox"/> nicht eingegangen:</p> |
| 3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung: | |
| 4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT: | |
| 5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA / | 6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben |

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Translation

10/030,182
PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

7

| | | |
|---|---|---|
| Applicant's or agent's file reference 21119P WO | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/EP00/07445 | International filing date (day/month/year) 01 August 2000 (01.08.00) | Priority date (day/month/year) 01 August 1999 (01.08.99) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC B01L 3/00 | | |
| Applicant FEBIT FERRARIUS BIOTECHNOLOGY GMBH | | |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 7 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

| | |
|--|--|
| Date of submission of the demand 31 January 2001 (31.01.01) | Date of completion of this report 21 November 2001 (21.11.2001) |
| Name and mailing address of the IPEA/EP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/07445

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 1-24, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages 1-32, filed with the letter of 25 October 2001 (25.10.2001)
- ☒ the drawings:
 pages 1/19-19/19, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/07445

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

| | | | | |
|----|-------------------------------|--------|-------------------|-----|
| 1. | Statement | | | |
| | Novelty (N) | Claims | 1-6, 8-28, 30, 31 | YES |
| | | Claims | 7, 29, 32 | NO |
| | Inventive step (IS) | Claims | | YES |
| | | Claims | 1-32 | NO |
| | Industrial applicability (IA) | Claims | 1-32 | YES |
| | | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

- (1) WO-A-93/22053
- (2) US-A-5 595 712

1. Publication (1) (cf. paragraphs 5 to 7) discloses microfluid reaction carriers (12, 14) (reference signs as per publication (1)) suitable for the synthesis of oligomers or polymers. They have a flow channel structure (16, 20) which has fluid supply channels (16) running parallel to one another in a first plane of the reaction carrier, fluid discharge channels (16) (on the right in Figures 5, 6, 7) running parallel to one another in a second plane of the reaction carrier, and connection channels (20, 20A, 20B and 22) connecting the latter, running perpendicular thereto and forming reaction areas, wherein fluid can be discharged from every reaction area whilst avoiding the respective other reaction areas.

Therefore, it is not possible to identify any differences between the microfluid reaction carriers disclosed in publication (1) and the subject matter of Claim 29. It follows that Claim 29 does not meet the requirements of PCT Article 33(2).

2. Independent method Claim 1 defines the use of the device known from publication (1) as per Claim 29 in conjunction with Claim 32 for the synthesis of oligomers or polymers. However, this is at least suggested already by publication (1), if not actually anticipated in a manner prejudicial to novelty (cf. (1), e.g. Example 9). Consequently, Claim 1 does not meet the requirements of PCT Article 33(3).
3. When publications (1) and (2) are considered together, the subject matter of Claim 3 is also rendered obvious. Publication (2) discloses microfluid reaction carriers in which the supply and discharge channels are arranged in parallel layers perpendicular to one another. Consequently, Claim 3 does not meet the requirements of PCT Article 33(3).
4. In the light of the cited publications, general technical knowledge and the optimisation measures immediately obvious therefrom in terms of adapting the method to respective requirements, independent Claims 6 to 10 (cf. Box VIII, point 4 of this report) and the dependent claims do not appear to contain any features which could be considered novel and inventive. Consequently, these claims do not meet the requirements of PCT Article 33(2) and (3).

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

1. Contrary to PCT Rule 5.1(a)(iii), the description is not consistent with the claims.
2. It is assumed that on pages 3 and 5 "DE-A-19 924 327" should read "DE-A-19 907 080".
3. According to PCT Rule 11.13(m), the same feature must be provided with the same reference sign throughout the entire application. This requirement is not met by the use of reference sign 509 (cf. Fig. 16a).
4. On page 19, it should read "Fig. 2a".
5. Paragraph 4 on page 11 is superfluous and should therefore be deleted (PCT Rule 9.1(iv)).

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. The extension "substantially parallel" included in Claims 1 to 3 and Claim 29 makes the claims unclear (PCT Article 6) and appears, furthermore, not to have been part of the original disclosure (original wording: "parallel") (PCT Article 34(2)(b)).
2. Only if the features of Claim 2 "wherein the fluid supply channels (102)...run parallel to one another" (this also applies to the fluid discharge channels) are implicitly contained in Claim 1 does the wording "the fluid supply channels...fluid discharge channels running parallel thereto" in Claim 1 make sense. Claim 2 therefore contains features which are redundant to Claim 1, as a result of which both claims are unclear (PCT Article 6).
3. Back references such as "the use of a microfluid reaction carrier according to one of the preceding claims" in the dependent use claims are interpreted to mean a "use according to one of the preceding claims".
4. The back references "according to one of the preceding claims" in Claims 6 to 10 are unclear (PCT Article 6), since these back references can give rise to contradictions or do not meet the requirements of PCT Article 34(2)(b), since they do not arise from the documents originally submitted. These claims are therefore considered to be independent claims.



VIII. Certain observations on the international application

5. In dependent Claims 16, 17, 19 and 28 also, the back references do not appear to meet the requirements of PCT Article 6 and/or PCT Article 34(2)(b).
6. With respect to Box VIII, point 4 of this report (independent Claims 1, 3, 6 to 10) and Box V, points 2 and 3, there is an objection under PCT Rule 13.1, since the subjects of these claims are not linked by a single general inventive concept.

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
in its capacity as elected Office

| | |
|---|---|
| Date of mailing (day/month/year) 30 March 2001 (30.03.01) | Applicant's or agent's file reference 21119P WO |
| International application No. PCT/EP00/07445 | Priority date (day/month/year) 01 August 1999 (01.08.99) |
| International filing date (day/month/year) 01 August 2000 (01.08.00) | |
| Applicant STÄHLER, Cord, Friedrich et al | |

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
31 January 2001 (31.01.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

| | |
|--|--|
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35 Form PCT/IB/331 (July 1992) | Authorized officer Céline Faust Telephone No.: (41-22) 338.83.38 |
|--|--|

EP0007445

